

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201790539** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2017.08.31

(51) Int. Cl. *A61K 38/10* (2006.01)
C07K 7/08 (2006.01)
G01N 33/574 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2014.09.11

(54) **МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛОК/БЕЛКОВЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ
PD-1/PD-L1 И CD80 (B7-1)/PD-L1**

(86) PCT/US2014/055093

(87) WO 2016/039749 2016.03.17

(71) Заявитель:
**БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)**

(72) Изобретатель:
**Миллер Майкл Мэтью, Мапелли
Клаудио, Аллен Мартин Патрик,
Боушер Майкл С., Гиллис Эрик П.,
Лэнгли Дэвид Р., Мулл Эрик, Пуарье
Мод А., Сангви Нишит, Сунь Ли-Цян,
Тэнни Дэниел Дж., Еюн Кап-Сун, Жу
Джулянг, Гиллман Кевин В., Чжао
Цян, Грант-Янг Катарин А., Скола
Пол Майкл, Корнелиус Линдон А.М.
(US)**

(74) Представитель:
**Угрюмов В.М., Лыу Т.Н., Глухарёва
А.О., Гизатуллина Е.М., Карпенко
О.Ю., Строкова О.В., Дементьев В.Н.
(RU)**

(57) Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим пептидам, которые ингибируют белок/белковое взаимодействие PD-1/PD-L1 и PD-L1/CD80 и, следовательно, применимы для облегчения различных заболеваний, включающих в себя злокачественные опухоли и инфекционные заболевания.

A1

201790539

201790539

A1

**МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БЕЛОК/БЕЛКОВЫХ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ PD-1/PD-L1 И CD80(B7-1)/PD-L1**

ОПИСАНИЕ

Настоящее изобретение относится к новым макроциклическим пептидам, которые ингибируют белок/белковое взаимодействие PD-1/PD-L1 и CD80/PD-L1 и, следовательно, применимы для облегчения различных заболеваний, включающих в себя злокачественную опухоль и инфекционные заболевания.

Белок программируемой смерти 1 (PD-1) представляет собой ингибиторного представителя семейства CD28 рецепторов, который также включает в себя CD28, CTLA-4, ICOS и VTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata с соавт., *выше*; Okazaki et al., *Curr. Opin. Immunol.*, 14:779-782 (2002); Bennett et al., *J. Immunol.*, 170:711-718 (2003)).

Белок PD-1 представляет собой трансмембранный белок типа I размером 55 кДа, который представляет собой часть гена суперсемейства Ig (Agata et al., *Int. Immunol.*, 8:765-772 (1996)). PD-1 содержит мембранный проксимальный иммунорецепторный ингибирующий тирозиновый мотив (ITIM) и мембранный дистальный основанный на тирозине переключающий мотив (ITSM) (Thomas, M.L., *J. Exp. Med.*, 181:1953-1956 (1995); Vivier, E. et al., *Immunol. Today*, 18:286-291 (1997)). Хотя структурно похожий на CTLA-4, PD-1 не содержит мотив MYPPY, который характеризуется решающим значением для связывания CD80 и CD86 (B7-2). Были идентифицированы два лиганда для PD-1, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC). Было показано, что активация Т-клеток, экспрессирующих PD-1, подавляется при взаимодействии с клетками, экспрессирующими PD-L1 или PD-L2 (Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192:1027-1034 (2000); Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2:261-268 (2001); Carter et al., *Eur. J. Immunol.*, 32:634-643 (2002)). Как PD-L1, так и PD-L2 представляют собой представителей семейства белков B7, которые связываются с PD-1, но не связываются с другими представителями семейства CD28. Лиганд PD-L1 представлен в избытке при различных злокачественных опухолях человека (Dong et al., *Nat. Med.*, 8:787-789 (2002)). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению проникающих в опухоли лимфоцитов, снижению опосредованной Т-клеточным рецептором пролиферации и ускользания иммунологического надзора злокачественными клетками (Dong et al., *J. Mol. Med.*, 81:281-287 (2003); Blank et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 54:307-314 (2005); Konishi

et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5094-5100 (2004)). Иммунная супрессия может быть отменена путем ингибирования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и эффект представляет собой добавочный, когда взаимодействие PD-1 с PD-L2 также заблокировано (Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003)).

Также было показано, что PD-L1 взаимодействует с CD80 (Butte, M.J. et al., *Immunity*, 27:111-122 (2007)). Взаимодействие PD-L1/CD80 на экспрессирующих иммунных клетках, как было показано, представляет собой ингибиторное. Блокада этого взаимодействия, как было показано, отменяет это ингибирующее взаимодействие (Paterson, A.M. et al., *J. Immunol.*, 187:1097-1105 (2011); Yang, J. et al., *J. Immunol.*, 187(3):1113-1119 (Aug 2011)).

Когда экспрессирующие PD-1 Т-клетки контактируют с клетками, экспрессирующими их лиганды, функциональные активности в ответ на антигенные стимулы, включающие в себя пролиферацию, секрецию цитокинов и цитотоксичность, снижаются. Взаимодействия PD-1/PD-L1 или PD-L2 подавляют иммунный ответ при разрешении инфекции или опухоли или во время развития аутоотолерантности (Keir, M.E. et al., *Annu. Rev. Immunol.*, 26:Еpub (2008)). Хроническая антигенная стимуляция, подобная той, которая происходит во время опухолевого заболевания или хронических инфекций, приводит к образованию Т-клеток, которые экспрессируют повышенные уровни PD-1 и представляют собой дисфункциональные по отношению к активности против хронического антигена (обзор Kim et al., *Curr. Opin. Imm.* (2010)). Это называется "Т-клеточное истощение". В-клетки также отображают PD-1/PD-лигандную супрессию и "истощение".

Было показано, что блокада лигирования PD-1/PD-L1 с использованием антител к PD-L1 восстанавливает и увеличивает активацию Т-клеток во многих системах. Пациенты с прогрессирующей злокачественной опухолью получают положительный результат от терапии с моноклональным антителом к PD-L1 (Brahmer et al., *New Engl. J. Med.* (2012)). Доклинические животные модели опухолей и хронических инфекций показали, что блокада пути PD-1/PD-L1 моноклональными антителами может усиливать иммунный ответ и приводить в результате к отторжению опухоли или контролю инфекции. Противоопухолевая иммунотерапия с помощью блокады PD-1/PD-L1 может увеличивать терапевтический иммунный ответ на ряд гистологически различных опухолей (Dong, H. et al., "B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity", *J.*

Mol. Med., 81(5):281-287 (2003); Dong, H. et al., "Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion", *Nat. Med.*, 8(8):793-800 (2002).

Вмешательство во взаимодействие PD-1/PD-L1 вызывает повышенную активность Т-клеток в системах с хронической инфекцией. Блокада PD-L1 вызывала повышенный клиренс вируса и восстановление иммунитета у мышей с хронической вирусной инфекцией лимфоцитарным хориоменингитом (Barber, D.L. et al., "Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection", *Nature*, 439(7077):682-687 (2006)). Гуманизированные мыши, инфицированные ВИЧ-1, демонстрируют усиленную защиту против виремии и вирусного истощения CD4⁺ Т-клеток (Palmer et al., *J. Immunol.* (2013)). Блокада PD-1/PD-L1 через моноклональные антитела к PD-L1 может восстанавливать антигенспецифическую функциональность *in vitro* Т-клеток у пациентов с ВИЧ (Day, *Nature* (2006); Petrovas, *J. Exp. Med.* (2006); Trautman, *Nature Med.* (2006); D'Souza, *J. Immunol.* (2007); Zhang, *Blood* (2007); Kaufmann, *Nature Imm.* (2007); Kasu, *J. Immunol.* (2010); Porichis, *Blood* (2011)), HCV patients (Golden-Mason, *J. Virol.* (2007); Jeung, *J. Leuk. Biol.* (2007); Urbani, *J. Hepatol.* (2008); Nakamoto, *PLoS Path.* (2009); Nakamoto, *Gastroenterology* (2008)) and HBV patients (Boni, *J. Virol.* (2007); Fiscaro, *Gastro.* (2010); Fiscaro et al., *Gastroenterology* (2012); Boni et al., *Gastro.* (2012); Penna et al., *J. Hep.* (2012); Raziorrough, *Hepatology* (2009); Liang, *World J. Gastro.* (2010); Zhang, *Gastro.* (2008)).

Также было показано, что блокада взаимодействия PD-L1/CD80 стимулирует иммунитет (Yang, J. et al., *J. Immunol.*, 187(3):1113-1119 (Aug 1 2011)). Было показано, что иммунная стимуляция, представляющая собой результат блокады взаимодействия PD-L1/CD80, повышается с помощью комбинации с блокадой дальнейших взаимодействий PD-1/PD-L1 или PD-1/PD-L2.

Предположили, что изменения в фенотипах иммунных клеток представляют собой важный фактор в септическом шоке (Hotchkiss et al., *Nat. Rev. Immunol.* (2013)). Они включают в себя повышенное содержание PD-1 и PD-L1 (Guignant, et al., *Crit. Care* (2011)). Клетки от пациентов с септическим шоком с повышенным содержанием PD-1 и PD-L1 демонстрируют повышенный уровень апоптоза Т-клеток. Направленные на PD-L1 антитела могут снижать уровень апоптоза иммунных клеток (Zhang et al., *Crit. Care* (2011)). Кроме того, мыши, у которых отсутствует экспрессия PD-1, более устойчивы к симптомам септического шока, чем мыши дикого типа. Yang, J. et al., *J. Immunol.*, 187(3):1113-1119 (Aug 1 2011). Исследования показали, что блокада взаимодействий PD-

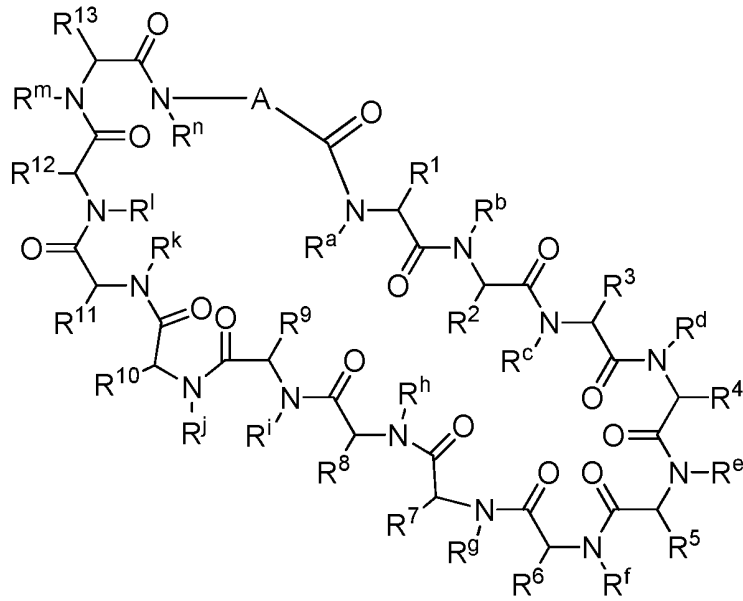
L1 с использованием антител может супрессировать неподходящие иммунные ответы и уменьшать признаки заболевания.

В дополнение к усилению иммунологических ответов на хронические антигены, также было показано, что блокада пути PD-1/PD-L1 усиливает ответы на вакцинацию, включающую в себя терапевтическую вакцинацию в контексте хронической инфекции (Ha, S.J. et al., "Enhancing therapeutic vaccination by blocking PD-1-mediated inhibitory signals during chronic infection", *J. Exp. Med.*, 205(3):543-555 (2008); Finnefrock, A.C. et al., "PD-1 blockade in rhesus macaques: impact on chronic infection and prophylactic vaccination", *J. Immunol.*, 182(2):980-987 (2009); Song, M.-Y. et al., "Enhancement of vaccine-induced primary and memory CD8+ t-cell responses by soluble PD-1", *J. Immunother.*, 34(3):297-306 (2011)).

Описанные в настоящем документе молекулы демонстрируют способность блокировать взаимодействие PD-L1 с PD-1 как в биохимических, так и в основанных на клетках экспериментальных системах. Эти результаты согласуются с потенциалом для терапевтического введения для повышения иммунитета при злокачественной опухоли или хронической инфекции, включая в себя терапевтическую вакцину.

Описанные в настоящем документе макроциклические пептиды способны ингибировать взаимодействие PD-L1 с PD-1 и с CD80. Эти соединения показали высокую эффективность связывания с PD-L1, блокаду взаимодействия PD-L1 либо с PD-1, либо с CD80 и они способны обеспечивать повышение функциональной активности Т-клеток, таким образом, делая их кандидатами для парентеральных, пероральных, легочных, назальных, буккальных составов и составов с замедленным высвобождением.

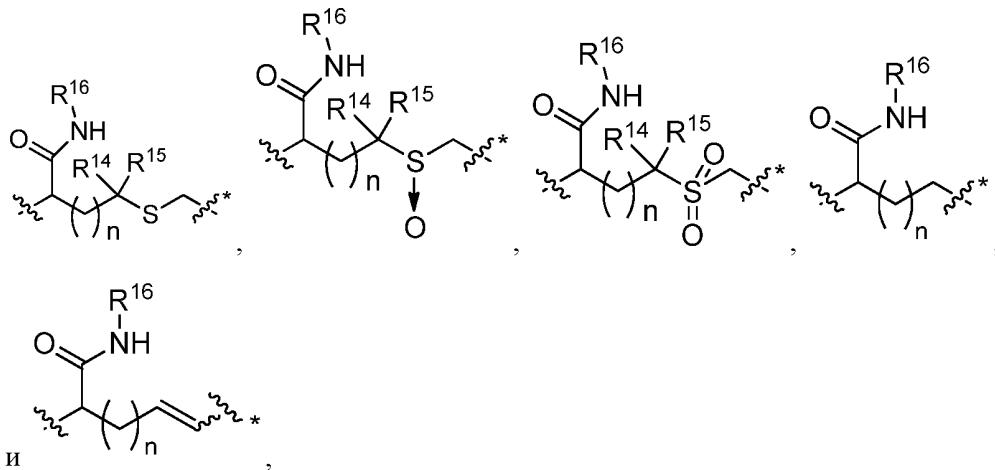
Согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I)



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

А выбирают из связи



где

обозначает место присоединения к карбонильной группе и обозначает место присоединения к атому азота;

n представляет собой 0 или 1;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбирают из водорода и метила и

R¹⁶ выбирают из водорода, -CHR¹⁷C(O)NH₂, -CHR¹⁷C(O)NHCHR¹⁸C(O)NH₂ и -CHR¹⁷C(O)NHCHR¹⁸C(O)NHCH₂C(O)NH₂; где R¹⁷ выбирают из водорода и -CH₂OH и где R¹⁸ выбирают из водорода и метила;

R^c, R^f, R^h, R^i, R^m и R^n представляют собой водород;
 R^a, R^e, R^j и R^k каждый независимо друг от друга выбирают из водорода и метила;
 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$ и R^{13} независимо выбирают из боковой цепи природной аминокислоты и боковой цепи неприродной аминокислоты или из кольца с соответствующей вицинальной R группой, как описано ниже;

R^e и R^k каждый могут образовывать кольцо с соответствующей вицинальной R группой и атомами, к которым они присоединены, выбранными из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксидов;

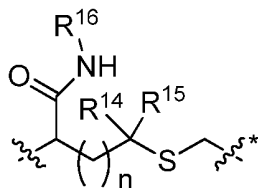
R^b представляет собой метил или, R^b и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксидов;

R^d представляет собой водород или метил или R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, гидроксидов и фенила;

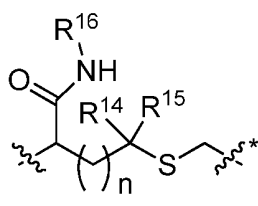
R^g представляет собой водород или метил или R^g и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенной группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидроксидов, изохинолиноксидов, необязательно замещенной метоксигруппой, хинолиноксидов, необязательно замещенной галогеновой группой, тетразолила; и причем пирролидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой и

R^1 представляет собой метил или R^1 и R^{12} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина и пирролидина, причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксидов.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой



Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой

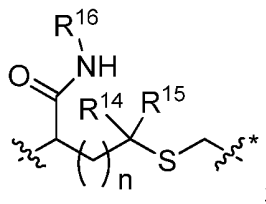


R^d представляет собой метил или R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, гидрокси и фенила;

R^g представляет собой метил или R^g и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенного группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидрокси, изохинолинокси, необязательно замещенного метоксигруппой, хинолинокси, необязательно замещенного галогеновой группой, и тетразолила; и причем пирролидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой и

R^k обозначает метил или R^k и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидрокси.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой

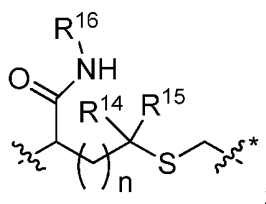


R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксид;

R^g и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, причем указанное кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенной группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидроксид, изохинолиноксид, необязательно замещенной метоксигруппой, хинолиноксид, необязательно замещенной группой галогена, и тетразолила; и причем пирролидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой и

R^k представляет собой метил.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой



R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксид;

R^g и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, причем указанное кольцо необязательно замещено одной или

двумя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенного группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидроксид, изохинолиноокси, необязательно замещенного метоксигруппой, хинолиноокси, необязательно замещенного группой галогена, и тетразолила; и причем пирролидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой;

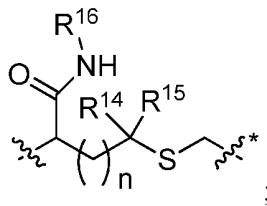
R^k представляет собой метил и

R^8 выбирают из:

азаиндолил- C_1-C_3 -алкила, бензотиазолил- C_1-C_3 -алкила, бензотиенил- C_1-C_3 -алкила, бензилокси- C_1-C_3 -алкила, дифенилметила, фуранил- C_1-C_3 -алкила, имидазолил- C_1-C_3 -алкила, нафтил- C_1-C_3 -алкила, пиридинил- C_1-C_3 -алкила, тиазолил- C_1-C_3 -алкила, тиенил- C_1-C_3 -алкила и

индолил- C_1-C_3 -алкила, в котором часть индолила необязательно замещена одной группой, выбранной из C_1-C_3 -алкила, циано, галогена и гидроксид.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой



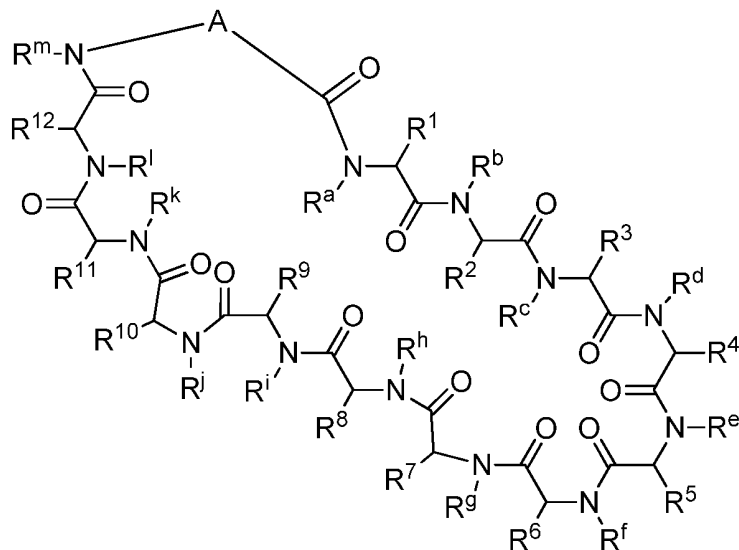
R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидроксид;

R^g и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, причем указанное кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенного группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидроксид, изохинолиноокси, необязательно замещенного метоксигруппой, хинолиноокси, необязательно замещенного группой галогена, и тетразолила; и причем пирролидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой;

R^k представляет собой метил и

R^8 представляет собой 3-индолил- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный одной группой, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, галогена, гидроксидной или цианогруппы.

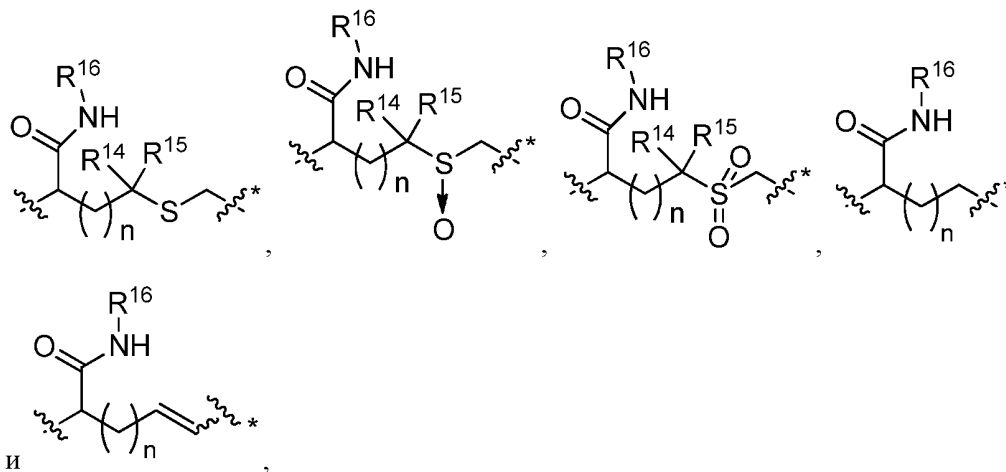
Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

A выбирают из связи



где:

обозначает место присоединения к карбонильной группе и обозначает место присоединения к атому азота;

n представляет собой 0 или 1;

R^{14} и R^{15} независимо выбирают из водорода и метила и R^{16} выбирают из водорода, $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CHR}^{17}\text{C}(\text{O})\text{NHCHR}^{18}\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

где R^{17} выбирают из водорода и $-\text{CH}_2\text{OH}$ и где R^{18} выбирают из водорода и метила;

R^a , R^f , R^j , R^k , R^l и R^m представляют собой водород;

R^b и R^c представляют собой метил;

R^g выбирают из водорода и метила;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбирают из боковой цепи природной аминокислоты и боковой цепи неприродной аминокислоты или из кольца с соответствующей вицинальной R группой, как описано ниже;

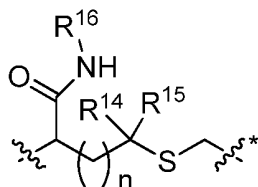
R^d выбирают из водорода и метила или R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо обязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси;

R^e выбирают из водорода и метила или R^e и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо обязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси;

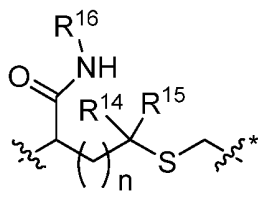
R^h выбирают из водорода и метила или R^h и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо обязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси; и

R^i выбирают из водорода и метила или R^i и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, выбирают из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо обязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой



Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой

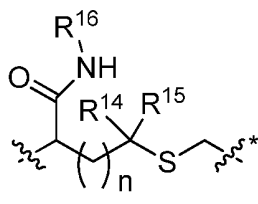


R^d представляет собой метил или R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, выбирают из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из амино, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси;

R^g представляет собой метил и

R^i представляет собой метил или R^i и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, выбирают из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из амино, циано, метила, галогена, галометила и гидрокси.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где А представляет собой



R^d представляет собой метил или R^d и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, выбирают из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной

или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидроксид;

R^8 представляет собой метил;

R^i представляет собой метил или R^i и R^9 вместе с атомами, к которым они присоединены, выбирают из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галометила и гидроксид; и

R^7 представляет собой фенил- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный группой фтора.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида. Согласно другому варианту осуществления способ дополнительно предусматривает введение дополнительного средства до, после или одновременно с описанным в настоящем документе макроциклическим пептидом или пептидами. Согласно другому варианту осуществления дополнительное средство представляет собой противомикробное средство, противовирусное средство, цитотоксическое средство и/или модификатор иммунного ответа.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования роста, пролиферации или метастазирования злокачественных клеток у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе макроциклических пептидов. Согласно другому варианту осуществления злокачественную опухоль выбирают из меланомы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (NSCLC), неплюскоклеточного NSCLC, колоректального рака, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы пищевода, желудочно-кишечного тракта и молочной железы, а также гематологических злокачественных новообразований.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекционного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида. Согласно другому варианту осуществления инфекционное заболевание вызывается вирусом. Согласно другому варианту осуществления вирус выбирают из ВИЧ, гепатита А, гепатита В, гепатита С, вируса герпеса и гриппа.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе макроциклических пептидов.

Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ блокирования взаимодействия PD-L1 с PD-1 и/или CD80 у субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида.

В соединениях формулы (I) и (II), в которых боковые цепи R представляют собой часть кольца, которое замещено метилом, следует понимать, что метильная группа может быть на любом замещаемом атоме углерода в кольце, включающем в себя углерод, который представляет собой часть макроциклической исходной структуры.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R¹ представляют собой: фенилаланин, тирозин, 3-тиен-2-ил, 4-метилфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 3-метоксифенилаланин, изотриптофан, 3-метилфенилаланин, 1-нафтилаланин, 3,4-дифторфенилаланин, 4-фторфенилаланин, 3,4-диметоксифенилаланин, 3,4-дихлорфенилаланин, 4-дифторметилфенилаланин, 2-метилфенилаланин, 2-нафтилаланин, триптофан, 4-пиридинил, 4-бромфенилаланин, 3-пиридинил, 4-трифторметилфенилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-метоксифенилаланин, бифенилаланин и 3-хлорфенилаланин и 2,4-диаминобутан.

В соединениях формулы (I), где R² не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R² представляют собой: аланин, серин и глицин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R³ представляют собой: аспарагин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, глутамин, серин, орнитин, лизин, гистидин, треонин, лейцин, аланин, 2,3-диаминопропан и 2,4-диаминобутан.

В соединениях формулы (I), где R^4 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^4 представляют собой: валин, аланин, изолейцин и глицин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^5 представляют собой: гистидин, аспарагин, 2,3-диаминопропан, серин, глицин, 2,4-диаминобутан, треонин, аланин, лизин, аспарагиновую кислоту, аланин и 3-тиазолилаланин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^6 представляют собой: лейцин, аспарагиновую кислоту, аспарагин, глутаминовую кислоту, глутамин, серин, лизин, 3-циклогексан, треонин, орнитин, 2,4-диаминобутан, аланин, аргинин и орнитин (COCH_3).

В соединениях формулы (I), где R^7 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^7 представляют собой: глицин, 2,4-диаминобутан, серин, лизин, аргинин, орнитин, гистидин, аспарагин, глутамин, аланин и 2,4-диаминобутан($\text{C}(\text{O})$ циклобутан).

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^8 представляют собой триптофан и 1,2-бензизотиазолиналанин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^9 представляют собой: серин, гистидин, лизин, орнитин, 2,4-дибутиламин, треонин, лизин, глицин, глутаминовую кислоту, валин, 2,3-диаминопропан, аргинин, аспарагиновую кислоту и тирозин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^{10} представляют собой: триптофан, бензизотиазолиналанин, 1-нафтилаланин, 5-фтортриптофан, метионин, 7-метилтриптофан, 5-хлортриптофан и метилтриптофан.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^{11} представляют собой: норлейцин, лейцин, аспарагин, фенилаланин, метионин, этоксиметан, аланин, триптофан, изолейцин, фенилпропан, глутаминовую кислоту, гексан и гептан.

В соединениях формулы (I), где R^{12} не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^{12} представляют собой: норлейцин, аланин, этоксиметан, метионин, серин, фенилаланин, метоксиэтан, лейцин, триптофан, изолейцин, глутаминовую кислоту, гексан, гептан и глицин.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^{13} представляют собой: аргинин, орнитин, аланин, 2,4-диаминобутан, 2,3-диаминопропан, лейцин, аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, серин, лизин, треонин, циклопропилметан, глицин, валин, изолейцин, гистидин и 2-аминобутан.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^1 представляют собой: фенилаланин, 3-метоксифенилаланин, 2-фторфенилаланин, 3-фторфенилаланин, 4-фторфенилаланин, 3,4-дифторфенилаланин, 3,5-дифторфенилаланин, 3,4,5-трифторфенилаланин, 3-фтор,4-хлорфенилаланин, 3-фтор,4-фторфенилаланин, 3-хлорфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 3,4-дихлорфенилаланин, 3,5-дихлорфенилаланин, 3,5-дихлор,4-фторфенилаланин, 3-хлор,4,5-дифторфенилаланин, 4-бромфенилаланин, 4-нитрофенилаланин, 3-трифторметилфенилаланин, 4-трифторметилфенилаланин и 3-пиридилаланин.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^2 представляют собой: фенилаланин, аланин, гистидин, тирозин, триптофан, глутаминовую кислоту, 1-нафтилаланин, 2-нафтилаланин, 2-бензотиазолилаланин, 3-пиридинилаланин и 4-пиридинилаланин.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^3 представляют собой: норлейцин, аланин, тирозин, глутаминовую кислоту, лейцин и изолейцин.

В соединениях формулы (II), где R^4 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^4 представляют собой: глицин и аланин.

В соединениях формулы (II), где R^5 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^5 представляют собой: аспарагиновую кислоту, глутаминовую кислоту, аргинин, лизин, аспарагин, серин, 2,4-диаминобутан, 2,3-диаминопропан и 2-аминобутан.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^6 представляют собой: валин, лейцин, изолейцин, N-метилтреонин и циклогексилметан.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^7 представляют собой: фенилаланин и 3-фторфенилаланин.

В соединениях формулы (II) где R^8 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^8 представляют собой: тирозин, 3-йодтирозин, лейцин, аргинин, глутаминовую кислоту, глутамин, пентафторфенилаланин, 4-аминофенилаланин, 4-аминометилфенилаланин, 3,4-диметоксифенилаланин, триптофан, 5-хлортриптофан, 5-гидрокситриптофан, изотриптофан, лизин, орнитин и 2,3-диаминопропан.

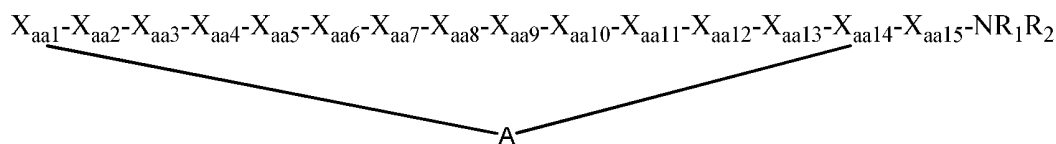
В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R^{10} представляют собой: триптофан, 5-хлортриптофан, 7-азатриптофан, изотриптофан, 3-бензотиазолилаланин и 1-нафтилаланин.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R¹¹ представляют собой тирозин, 4-фторфенилаланин, 4-аминометилфенилаланин, 4-аминофенилаланин и 3,4-дигидроксифенилаланин.

В соединениях формулы (II) предпочтительные боковые цепи R¹² представляют собой: лейцин, тирозин, аргинин, лизин, орнитин, глутаминовую кислоту, фенилаланин, 4-метилфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 4-аминометилфенилаланин, норлейцин, циклогексилаланин, 2,4-диаминобутан и 2,3-диаминопропан.

В соединениях формулы (II), когда R⁴ и R⁹ представляют собой часть кольца, предпочтительная стереохимия представляет собой таковую D-изомера, а когда R⁵ и R⁸ представляют собой часть кольца, предпочтительная стереохимия представляет собой таковую L-изомера.

Один вариант осуществления описанного в настоящем документе объекта изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы I(a):



где:

A представляет собой органический или пептидный линкер между X_{aa1} и X_{aa14}, тем самым обеспечивая макроциклический пептид;

X_{aa1} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa2} представляет собой алкил- или N-алкил-метилированную аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa3} представляет собой гидрофильную или алкил- или полярную аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa4} представляет собой аминокислоту, алкил-аминокислоту или N-алкил-метилированную аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa5} представляет собой гетероароматическую аминокислоту или положительно заряженную аминокислоту или алкил-аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa6} представляет собой гидрофильную или гидрофобную или положительно или отрицательно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa7} представляет собой N-метилованную или не-N-метилованную гидрофильную или гидрофобную, или положительно или отрицательно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa8} представляет собой ароматическую или гетероароматическую, или арилалкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa9} представляет собой гидрофильную или гидрофобную или положительно или отрицательно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa10} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или алкил- или гетероалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa11} представляет собой N-метилованную или не-N-метилованную алкил- или гетероалкил-, или ароматическую или гетероароматическую аминокислоту природного или неприродного происхождения;

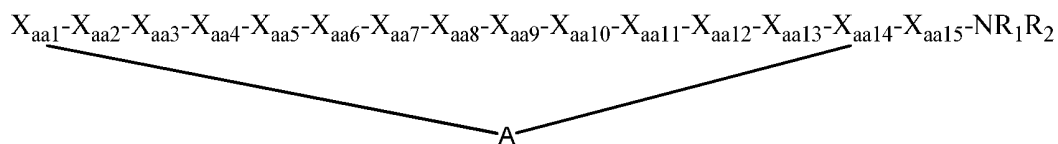
X_{aa12} представляет собой N-метилованную или не-N-метилованную алкил- или гетероалкил-, или ароматическую или гетероароматическую аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa13} представляет собой гидрофильную или гидрофобную или положительно или отрицательно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa14} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, обладающую функциональной группой, которая может быть соответствующим образом активирована, чтобы реагировать с одним концом линкера А с получением циклического пептида;

X_{aa15} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения или спейсер, после которого следует тег или спейсер с последующим солюбилизирующим или усиливающим РК элементом.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы I(b):



где:

A представляет собой электрофильный фрагмент, такой как акцептор Михаэля или хлор- или бромацетильную группу, которая способна вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке X_{aa14} , с образованием ковалентной тиоэфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид; причем такая тиоэфирная связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

и где A может необязательно присутствовать; и где, если A присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным амином, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa14} , тем самым обеспечивая N-конец к боковой цепи лактамового циклического пептида; и где, если A отсутствует, N-терминальная аминогруппа остатка X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa14} , тем самым обеспечивая N-конец к боковой цепи лактамового циклического пептида;

и где, если A присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным амином, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с C-терминальной α -карбоксильной группой X_{aa15} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту"; и где, если A отсутствует, N-терминальная аминогруппа аминокислоты X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с C-терминальной α -карбоксильной группой X_{aa15} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту";

X_{aa1} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Phe, L-Ala, L-Trp, L-Tyr, L-Phe(4-OMe), L-Phe(4-F), L-Phe(4-Cl), L-Phe(4-Br), L-Phe(4-Me), L-Phe(4-CF₃), L-Phe(4-*t*-Bu), L-Phe(пента-F), L-1-Nal, L-2-Nal, L-Bip, L-^mPhe, L-Tic, L-3-Pya, L-4-Pya, L-Tza, L-3-Tha;

X_{aa2} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-Ala, L-^mAla, ^mGly, L-^mVal;

X_{aa3} выбирают из группы, состоящей из Gly, L-Asn и L-Ala;

X_{aa4} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Pro, L-Ala, L- α -Me-Pro, L-Pro(4R-OH), L-Pro(4R-OBzl), L-Pro(4R-NH₂), L-Pro(3R-Ph), L-Pro(4S-Ph), L-Pro(5R-Ph), L-Azt, L-Pip, L-Oic, L-2,3-метано-Pro, L-3,4-метано-Pro, L-Val, L-Leu, L-Ile, L-^mAla, L-^mVal, L-^mLeu, L-Tza;

X_{aa5} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-His, L-Ala, L-Tza, L-Arg, L-Lys, L-Orn, L-Dab и L-Dap;

X_{aa6} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Leu, L-Ala, L-Arg, L-His, L-Glu и L-Asp;

X_{aa7} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую ^mGly, Gly, L-^mAla, D-^mAla, L-Pro, L-Ser, L-^mSer, L-Dab, L-Arg и L-His;

X_{aa8} представляет собой L-Trp, L-Phe, L-Tyr, L-His, L-Phe(пента-F), L-Tza, L-Bzt, L-1-Nal, L-2-Nal, L-2-Pya, L-3-Pya, L-4-Pya;

X_{aa9} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Ser, L-Ala, L-Arg и D-Asn;

X_{aa10} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-Trp, L-Ala, L-Met, L-Nle, L-Leu и L-Ile, L-Phe, L-Tyr, L-His, L-Phe(пента-F), L-Tza, L-Bzt, L-1-Nal, L-2-Nal, L-2-Pya, L-3-Pya, L-4-Pya;

X_{aa11} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-^mNle, L-Nle, L-^mAla, L-Ala, L-Phe, L-^mPhe и L-^mLeu, L-Ser, D-Nle и L-Pro;

X_{aa12} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-^mNle, L-Nle, L-^mAla, L-Ala, L-Phe, L-^mPhe, L-^mLeu и L-Pro;

X_{aa13} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Arg, L-Ala, L-Leu, L-Lys, L-Asp, L-Glu, L-His;

X_{aa14} выбирают из группы, состоящей из L-Cys, D-Cys, Asp, Glu, Gly, L-гомо-Cys, D-гомо-Cys, L-Pen, D-Pen, L-^mCys и D-^mCys;

X_{aa15} представляет собой Gly или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля, или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля с последующей меткой, такой как биотин, или Gly с последующим спейсером, за которым следует усиливающий РК элемент;

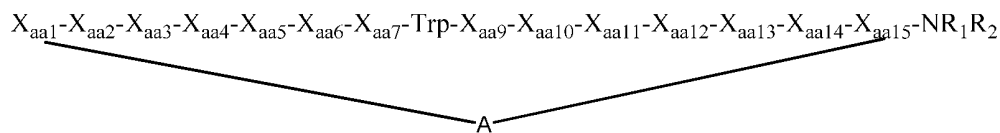
причем X_{aa15} необязательно присутствует и причем С-концевой карбонильный углерод указанной аминокислоты присоединен к гидроксильной группе с образованием карбоновой кислоты или к азоту с образованием карбоксиамида (NH_2), алкилкарбоксиамида (NHR_1) или диалкилкарбоксиамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу;

причем, если X_{aa15} отсутствует, С-концевой карбонильный углерод в X_{aa14} прикрепляется к азоту с образованием карбоксиамида (NH_2), алкилкарбоксиамида (NHR_1) или диалкилкарбоксиамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы I(c):



где:

A представляет собой электрофильный фрагмент, такой как акцептор Михаэля или хлор- или бромацетильную группу, которая способна вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке X_{aa14} с образованием ковалентной тиоэфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид; причем такая тиоэфирная связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

и где A может необязательно присутствовать; и где, если A присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным амином, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa14} , тем самым обеспечивая N-конец к

боковой цепи лактамового циклического пептида; и где, если А отсутствует, N-концевая аминоксигруппа остатка X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa14} , тем самым обеспечивая N-конец к боковой цепи лактамового циклического пептида;

и где, если А присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным амином, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с С-концевой α -карбоксильной группой X_{aa15} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту"; и где, если А отсутствует, N-концевая аминоксигруппа аминоксигруппы X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с С-концевой α -карбоксильной группой X_{aa15} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту";

X_{aa1} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, содержащую L-Phe, L-Ala, L-Trp, L-Tyr, L-Phe(4-OMe), L-Phe(4-F), L-Phe(4-Cl), L-Phe(4-Br), L-Phe(4-Me), L-Phe(4-CF₃), L-Phe(4-*t*-Bu), L-Phe(пента-F), L-1-Nal, L-2-Nal, L-Bip, L-^mPhe, L-Tic, L-3-Pya, L-4-Pya, L-Tza, L-3-Tha;

X_{aa2} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-Ala, L-^mAla, ^mGly, L-^mVal;

X_{aa3} выбирают из группы, состоящей из Gly, L-Asn и L-Ala;

X_{aa4} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, содержащую L-Pro, L-Ala, L- α -Me-Pro, L-Pro(4R-OH), L-Pro(4R-NH₂), L-Pro(4S-Ph), L-Azt, L-Pip и L-Oic;

X_{aa5} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-His и L-Ala;

X_{aa6} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, содержащую L-Leu, L-Ala, L-Arg и L-Asp;

X_{aa7} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, содержащую ^mGly, Gly, L-^mAla, D-^mAla, L-Pro, L-Ser, L-^mSer L-Dab, L-Arg и L-His;

X_{aa9} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, содержащую L-Ser, L-Ala, L-Arg и D-Asn;

X_{aa10} представляет собой аминоксигруппу природного или неприродного происхождения, выбранную из группы, состоящей из L-Trp, L-Ala, L-Met, L-Leu и L-Ile;

X_{aa11} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-^mNle, L-Nle, L-^mAla, L-Ala, L-Phe, L-^mPhe и L-^mLeu, L-Ser и D-Nle;

X_{aa12} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-^mNle, L-Nle, L-^mAla и L-Ala;

X_{aa13} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения, содержащую L-Arg, L-Ala и L-Leu;

X_{aa14} выбирают из группы, состоящей из L-Cys, D-Cys, Asp, Glu и Gly;

X_{aa15} представляет собой Gly или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля, или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля, за которыми следует такая метка, как биотин;

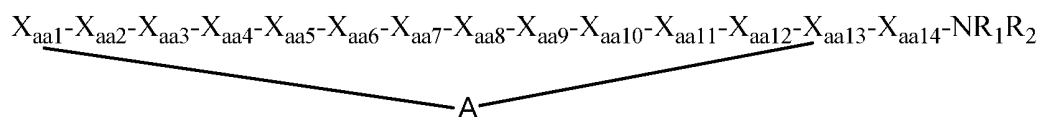
причем X_{aa15} необязательно присутствует и причем С-концевой карбонильный углерод указанной аминокислоты присоединен к азоту с образованием карбоксиамида (NH_2), алкилкарбоксиамида (NHR_1) или диалкилкарбоксиамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу;

причем, если X_{aa15} отсутствует, С-концевой карбонильный углерод в X_{aa14} прикрепляется к азоту с образованием карбоксиамида (NH_2), алкилкарбоксиамида (NHR_1) или диалкилкарбоксиамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы II(a):



где:

A представляет собой органический или пептидный линкер между X_{aa1} и X_{aa13} , тем самым обеспечивая макроциклический пептид;

X_{aa1} представляет собой ароматическую или гетероароматическую, или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или не природного происхождения;

X_{aa2} представляет собой алкил- или ароматическую N-метилированную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa3} представляет собой гидрофобную N-метилированную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa4} представляет собой гидрофобную N-метилированную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa5} представляет собой алкил-аминокислоту или положительно или отрицательно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa6} представляет собой гидрофобную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa7} представляет собой N-метилированную или не-N-метилированную ароматическую или гетероароматическую, или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa8} представляет собой ароматическую или гетероароматическую, или арилалкил- или гетероарилалкил-аминокислоту или алкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa9} представляет собой N-метилированную или не-N-метилированную ароматическую или гетероароматическую, или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa10} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или алкил- или гетероалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

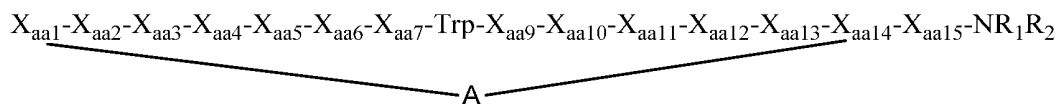
X_{aa11} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или алкил- или гетероалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa12} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или алкил- или гетероалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa13} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, обладающую функциональной группой, которая может быть соответствующим образом активирована, чтобы реагировать с одним концом линкера А с получением циклического пептида;

X_{aa14} представляет собой аминокислоту природного или не природного происхождения или спейсер, или спейсер, после которого следует тег, или спейсер с последующим солубилизирующим или усиливающим РК элементом.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы II(b):



где:

A представляет собой электрофильный фрагмент, такой как акцептор Михаэля или хлор- или бромацетильную группу, которая способна вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке X_{aa13} с образованием ковалентной тиозфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид; причем такая тиозфирная связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

и где A может необязательно присутствовать; и где, если A присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным amino-концом, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa13} , тем самым обеспечивая N-конец к боковой цепи лактамового циклического пептида; и где, если A отсутствует, N-концевая аминогруппа остатка X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с карбоксильной группой на боковой цепи X_{aa13} , тем самым обеспечивая N-конец к боковой цепи лактамового циклического пептида;

и где, если A присутствует, может представлять собой Gly или другой спейсер со свободным amino-концом, который может быть использован для образования циклического пептида путем образования амидной связи с C-концевой α -карбоксильной группой X_{aa14} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту"; и где, если A отсутствует, N-концевая аминогруппа аминокислоты X_{aa1} может быть использована для образования циклического пептида путем образования амидной связи с C-концевой α -карбоксильной группой X_{aa14} , тем самым обеспечивая циклический пептид, связанный по типу "голова к хвосту";

X_{aa1} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую Phe и Ala;

X_{aa2} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую m Phe и m Ala;

X_{aa3} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую m Nle и m Ala;

X_{aa4} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую m Gly, Gly и m Ala;

X_{aa5} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую Asp и Ala;

X_{aa6} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую Val (предпочтительно) и Ala;

X_{aa7} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую m Phe и Phe;

X_{aa8} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, выбранную из группы, состоящей из Tug и Ala;

X_{aa9} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую m Gly m Ala и Gly;

X_{aa11} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую Tug и Ala;

X_{aa12} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую Leu и Ala;

X_{aa13} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, содержащую L-Cys, D-Cys, Asp, Glu и Gly;

X_{aa14} представляет собой Gly или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля, или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля, за которыми следует такой тег, как биотин;

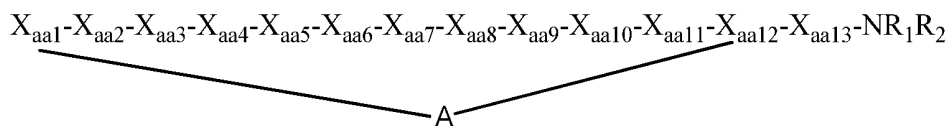
причем X_{aa14} необязательно присутствует и причем С-концевой карбонильный углерод указанной аминокислоты присоединен к азоту с образованием карбоксиамида (NH_2), алкилкарбоксиамида (NHR_1) или диалкилкарбоксиамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу;

причем, если X_{aa14} отсутствует, С-концевой карбонильный углерод в X_{aa13} прикрепляется к азоту с образованием карбоксамида (NH_2), алкилкарбоксамида (NHR_1) или диалкилкарбоксамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы III(a):



где:

A представляет собой органический или пептидный линкер между X_{aa1} и X_{aa12} , тем самым обеспечивая макроциклический пептид;

X_{aa1} представляет собой ароматическую или гетероароматическую, или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa2} представляет собой алкил- или ароматическую или заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa3} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa4} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или алкил- или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa5} представляет собой алкил- или гетероалкил- или ароматическую или гетероароматическую, или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa6} представляет собой гетероароматическую или положительно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa7} представляет собой полярную или заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa8} представляет собой положительно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa9} представляет собой алкил- или гетероалкил- или ароматическую или гетероароматическую, или гетероарилалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

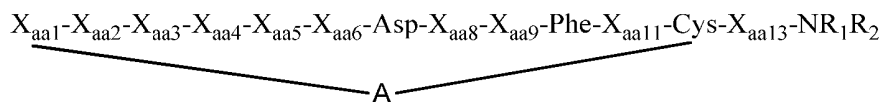
X_{aa10} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или алкил- или гетероалкил-аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa11} представляет собой ароматическую или гетероароматическую или арилалкил- или гетероарилалкил-, или гетероалкил- или положительно заряженную аминокислоту природного или неприродного происхождения;

X_{aa12} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения, обладающую функциональной группой, которая может быть соответствующим образом активирована, чтобы реагировать с одним концом линкера А с получением циклического пептида;

X_{aa13} представляет собой аминокислоту природного или неприродного происхождения или спейсер, или спейсер, после которого следует тег, или спейсер с последующим солубилизирующим или усиливающим РК элементом.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы III(b):



где:

А представляет собой электрофильный фрагмент, такой как акцептор Михаэля или хлор- или бромацетильную группу, которая способна вступать в реакцию с сульфгидрильной группой Cys¹² с образованием ковалентной тиоэфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид; причем такая тиоэфирная связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

X_{aa1} выбирают из Phe и D-Phe;

X_{aa2} выбирают из Leu, Arg и Phe;

X_{aa3} выбирают из Ile, Leu и Phe,

X_{aa4} выбирают из Val, Tug и Phe;

X_{aa5} выбирают из Ile и Val;

X_{aa6} выбирают из Arg и His;

X_{aa8} выбирают из Arg;

X_{aa9} выбирают из Val, Leu, Tyr и Phe;

X_{aa11} выбирают из Arg и Tyr;

X_{aa13} представляет собой Gly или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим по меньшей мере из двух единиц этиленгликоля,

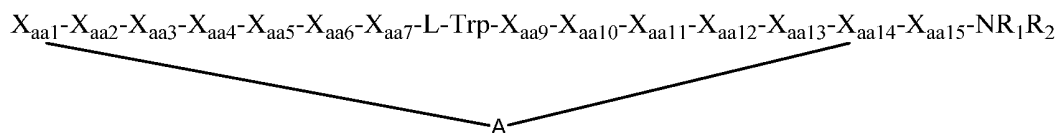
причем X_{aa13} необязательно присутствует и причем С-концевой карбонильный углерод указанной аминокислоты присоединен к азоту с образованием карбоксамида (NH_2), алкилкарбоксамида (NHR_1) или диалкилкарбоксамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу;

причем, если X_{aa14} отсутствует, С-концевой карбонильный углерод в Cys¹² прикрепляется к азоту с образованием карбоксамида (NH_2), алкилкарбоксамида (NHR_1) или диалкилкарбоксамида (NR_1R_2);

причем каждый из R_1 и R_2 представляет собой алкильную или арилалкильную группу.

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы I(d):



где:

A представляет собой хлорацетильную группу, присоединенную к α -амину N-концевого остатка X_{aa1} , который способен вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке X_{aa14} с образованием ковалентной тиоэфирной связи, обеспечивая тем самым макроциклический пептид; причем такая тиоэфирная связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

и где

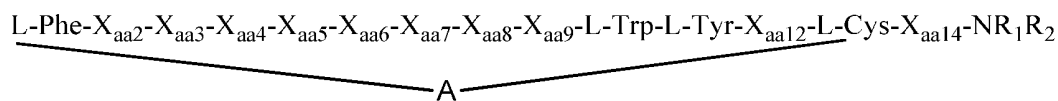
X_{aa1} выбирают из группы, состоящей из L-Phe, L-Trp, L-Tyr, L-Phe(4-OMe), L-Phe(4-F), L-Phe(4-Cl), L-Phe(4-Br), L-Phe(4-Me), L-Phe(4-CF₃), L-1-Nal, L-2-Nal, L-Bip, L-3-Pya, L-4-Pya, L-3-Tha;

- X_{aa2} выбирают из группы, состоящей из L-Ala, L-^mAla, ^mGly;
- X_{aa3} выбирают из группы, состоящей из L-Ala и L-Asn;
- X_{aa4} выбирают из группы, состоящей из L-Pro, L-Ala, L- α -Me-Pro, L-Pro(4-OH), L-Pro(4-NH₂), L-Pro(4S-Ph), L-Azt, L-Pip и L-Oic;
- X_{aa5} выбирают из группы, состоящей из L-Ala, L-His и L-Leu;
- X_{aa6} выбирают из группы, состоящей из L-Ala, L-Arg, L-Asp, L-His и L-Leu;
- X_{aa7} выбирают из группы, состоящей из ^mGly, Gly, L-^mAla, D-^mAla, L-Pro, L-Ser, L-^mSer, L-Dab, L-Arg и L-His;
- X_{aa9} выбирают из группы, состоящей из L-Ala, L-Arg и L-Ser;
- X_{aa10} выбирают из группы, состоящей из L-Trp, L-Met и L-Bzt;
- X_{aa11} выбирают из группы, состоящей из L-Nle, L-^mNle, L-^mAla, L-Phe, L-^mPhe и L-^mLeu и L-^mSer;
- X_{aa12} выбирают из группы, состоящей из L-^mNle и L-^mAla;
- X_{aa13} выбирают из группы, состоящей из L-Ala, L-Arg и L-Leu;
- X_{aa14} выбирают из группы, состоящей из L-Cys и D-Cys;
- X_{aa15} представляет собой Gly или Gly с последующим спейсером ПЭГ, состоящим из двенадцати единиц этиленгликоля;

причем X_{aa15} необязательно присутствует и причем С-концевой карбонильный углерод указанной аминокислоты присоединен к азоту с образованием карбоксиамида (CONH₂);

причем, если X_{aa15} отсутствует, С-концевой карбонильный углерод в X_{aa14} прикрепляется к азоту с образованием карбоксиамида (CONH₂).

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы II(c):



где:

A представляет собой хлорацетильную группу, присоединенную к α -амину N-концевого остатка X_{aa1} , который способен вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке Cys¹³, с образованием ковалентной тиоэфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид; причем такая тиоэфирная

связь может быть или может не быть окислена до соответствующих диастереомерных сульфоксидов;

и где

X_{aa2} выбирают из группы, состоящей из L-^mAla и L-^mPhe;

X_{aa3} выбирают из группы, состоящей из L-^mAla и L-^mNle;

X_{aa4} выбирают из группы, состоящей из Gly, ^mGly и L-^mAla;

X_{aa5} выбирают из группы, состоящей из L-Ala и L-Asp;

X_{aa6} выбирают из группы, состоящей из L-Ala и L-Val;

X_{aa7} выбирают из группы, состоящей из L-Phe и L-^mPhe;

X_{aa8} выбирают из группы, состоящей из L-Ala и L-Tyr;

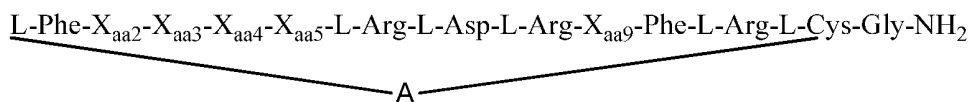
X_{aa9} выбирают из группы, состоящей из Gly, ^mGly и L-^mAla;

X_{aa12} выбирают из группы, состоящей из L-Leu и L-Ala;

X_{aa14} представляет собой Gly или Gly последующим спейсером ПЭГ, состоящим из двенадцати единиц этиленгликоля,

причем С-концевой карбонильный углерод в X_{aa14} или X_{aa14} с последующим спейсером ПЭГ прикрепляется к азоту с образованием карбоксиамида (CONH₂).

Согласно другому варианту осуществления описанный в настоящем документе объект изобретения относится к полипептиду, содержащему последовательность формулы III(c):



где:

A представляет собой хлорацетильную группу, присоединенную к α-амину N-концевого остатка L-Phe, который способен вступать в реакцию с сульфгидрильной группой, присутствующей на остатке L-Cys¹², с образованием ковалентной тиоэфирной связи, в результате чего получают макроциклический пептид;

и где

X_{aa2} выбирают из L-Leu, L-Arg и L-Phe;

X_{aa3} выбирают из L-Ile и L-Phe;

X_{aa4} выбирают из L-Phe, L-Tyr и L-Val;

X_{aa5} выбирают из L-Ile и L-Val;

X_{aa9} выбирают из L-Leu, L-Phe, L-Tyr и L-Val;

Настоящее изобретение также относится к макроциклическим пептидам, содержащим последовательность, предусмотренную в формуле VII.

Настоящее изобретение также относится к макроциклическим пептидам, содержащим последовательность, выбранную из группы, состоящей из: соединения № 1, 2, 3, 4, 71 и 99.

Настоящее изобретение также относится к макроциклическим пептидам, содержащим последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение также относится к способам применения макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению для улучшения и/или лечения гиперпролиферативных нарушений и/или вирусных заболеваний.

Настоящее изобретение также относится к способу модулирования иммунного ответа у субъекта, предусматривающему введение субъекту одного или нескольких макроциклических пептидов, содержащих последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе пептидов.

Настоящее изобретение также относится к способу усиления, стимулирования или повышения иммунного ответа у субъекта, предусматривающему введение субъекту одного или нескольких макроциклических пептидов, содержащих последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе.

Настоящее изобретение также относится к способу содействия ингибированию иммунной системой роста опухолевых клеток у субъекта, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких макроциклических пептидов, содержащих последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе пептидов.

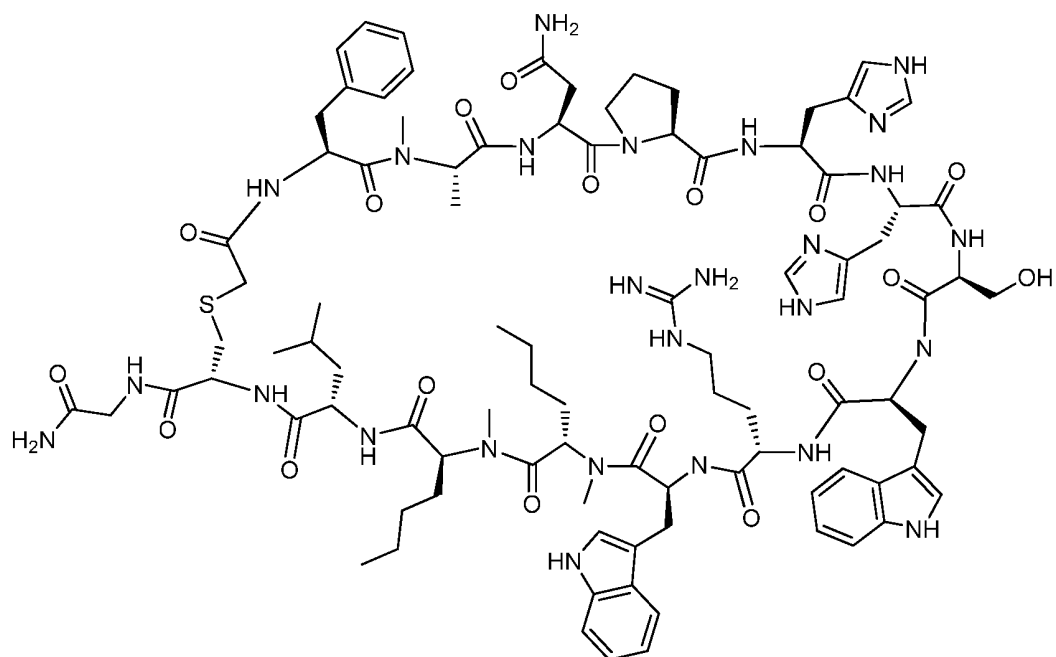
Настоящее изобретение также относится к способу лечения инфекционного заболевания у субъекта, предусматривающему введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких макроциклических пептидов, содержащих последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе пептидов.

Настоящее изобретение также относится к комбинациям, содержащим последовательность, выбранную из описанных в настоящем документе макроциклических пептидов, с другим средством антимикробной терапии, противовирусной терапии, дополнительной иммуномодулирующей терапии, вакциной или противораковым химиотерапевтическим средством.

В соответствии с настоящим изобретением авторы настоящего изобретения обнаружили пептиды, которые специфически связываются с PD-L1 и которые способны ингибировать взаимодействие PD-L1 с PD-1 и CD80. Эти макроциклические пептиды демонстрируют иммуномодулирующую эффективность *in vitro*, что делает их терапевтическими кандидатами для лечения различных заболеваний, включающих в себя злокачественную опухоль и инфекционные заболевания.

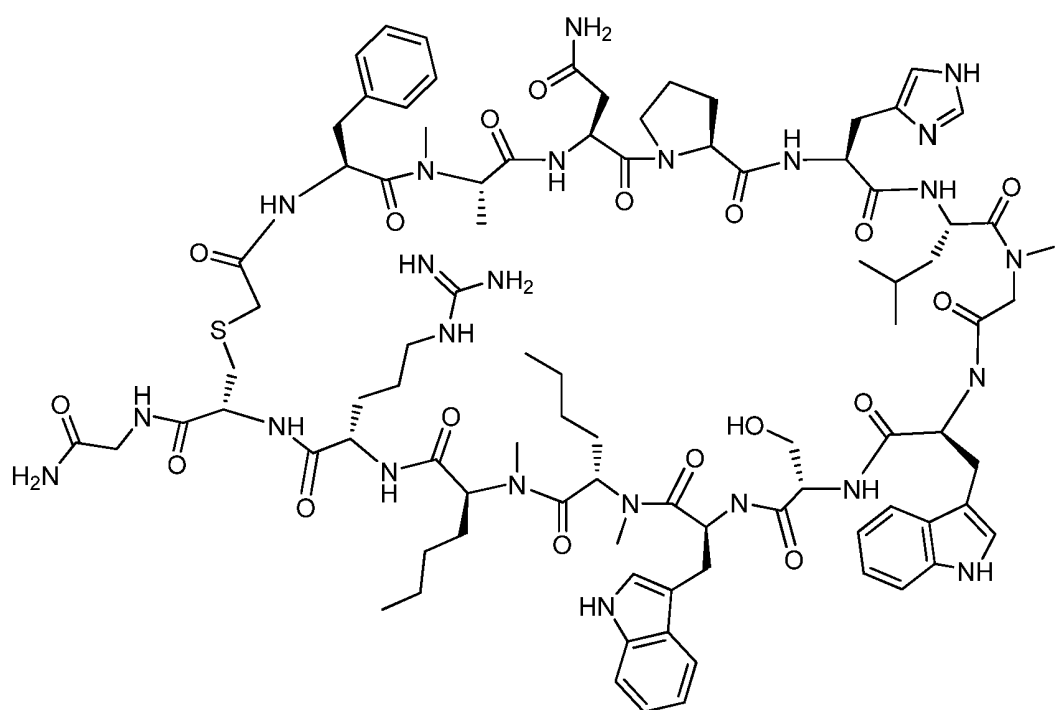
Термины "специфическое связывание" или "специфически связываются" относятся к взаимодействию между белком и связывающей молекулой, такой как соединение или лиганд. Взаимодействие зависит от наличия определенной структуры (т.е., сайта связывания фермента, антигенной детерминанты или эпитопа) белка, который распознается связывающей молекулой. Например, если соединение характеризуется специфическим связыванием для связывающего сайта "А" белка, наличие соединения в реакционной смеси, содержащей белок, включающий в себя связывающий сайт А и меченый пептид, который специфически связывается со связывающим сайтом А белка, будет уменьшать количество меченых пептидов, связанных с белком. В противоположность этому, неспецифическое связывание соединения с белком не приводит к зависимому от концентрации смещению меченого пептида от белка.

Другие варианты осуществления предусматривают полипептиды, содержащие следующие структуры:



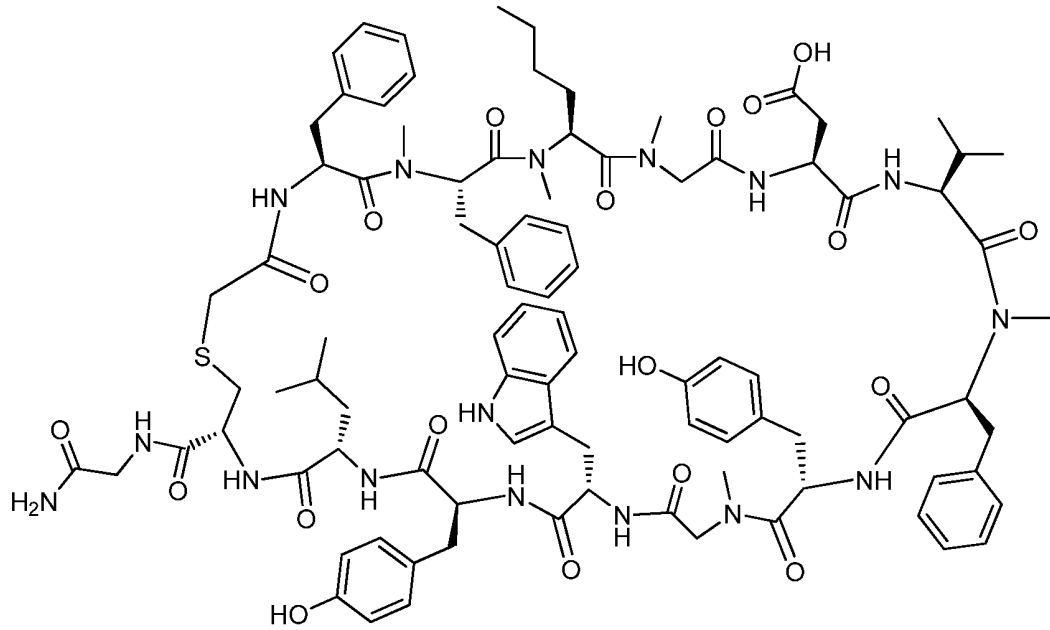
формула IV

или



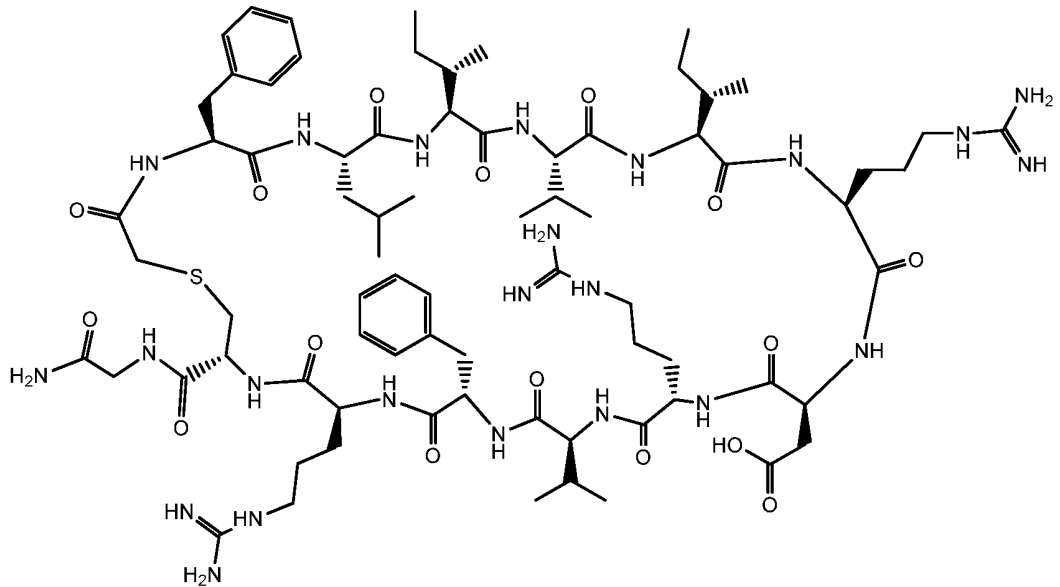
формула V,

или



формула VI.

или



формула VII.

Другой вариант осуществления представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую полипептид формулы I(a), I(b), I(c), II(a), II(b), III(a), III(b), IV, V, VI или VII или пептид, содержащий по меньшей мере один из описанных в настоящем документе макроциклических пептидов.

Другой вариант осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей полипептид формулы I(a), I(b), I(c), II(a), II(b), III(a), III(b), IV, V, VI или VII или описанный в настоящем документе макроциклический пептид и по меньшей мере одно терапевтическое средство, выбранное из группы, состоящей из противомикробного, противовирусного, противоракового, противодиабетического средства, средства против ожирения, гипотензивного средства, противоатеросклеротического средства и гиполипидемического средства.

Другой вариант осуществления относится к фармацевтической комбинации полипептида формулы I(a), I(b), I(c), II(a), II(b), III(a), III(b), IV, V, VI или VII или описанного в настоящем документе макроциклического пептида с другим описанным в настоящем документе средством.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения или задержки прогрессирования или начала злокачественной опухоли и/или вирусного заболевания, который предусматривает введение нуждающимся в лечении видам млекопитающих терапевтически эффективного количества полипептида формулы I(a), I(b), I(c), II(a), II(b), III(a), III(b), IV, V, VI или VII или описанного в настоящем документе макроциклического пептида.

Настоящее изобретение предназначено для включения всех изотопов атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают в себя те атомы, которые характеризуются одинаковым атомным числом, но разными массовыми числами. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя тритий и дейтерий. Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения согласно настоящему изобретению в общем случае могут быть получены обычными способами, известными специалистам в настоящей области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Такие соединения могут характеризоваться различным потенциальным применением, например, в качестве стандартов и реагентов при определении биологической активности. В случае стабильных изотопов, такие соединения могут характеризоваться потенциалом к положительному изменению биологических, фармакологических или фармакокинетических свойств.

Дополнительный аспект описанного в настоящем документе объекта изобретения заключается в использовании раскрытых пептидов в качестве радиоактивно меченных

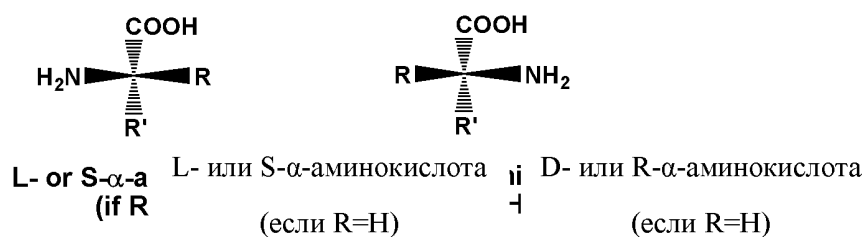
лигандов для развития анализов связывания лиганда или для мониторинга адсорбции, метаболизма, распределения, связывания с рецептором или размещение или расположения соединения *in vivo*. Например, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть получен с использованием радиоактивного изотопа ^{125}I , и полученный радиоактивно меченный пептид может быть использован для разработки анализа связывания или для исследований обмена веществ. Альтернативно и для той же цели, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть преобразован в радиоактивно меченую форму с помощью способов использования каталитического тритирования, известных специалистам в настоящей области техники.

Макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению также могут быть использованы в качестве визуализирующих ПЕТ средств путем добавления радиоактивного индикатора с использованием способов, известных специалистам в настоящей области техники.

Предпочтительные пептиды включают в себя по меньшей мере один из представленных в настоящем документе макроциклических пептидов, и эти пептиды могут быть включены в фармацевтические композиции и комбинации.

Приводимые в настоящем документе определения применяются, без ограничения, к терминам, используемым по всему настоящему описанию, если иным образом не ограничены в определенных случаях.

Специалистам в настоящей области техники химии аминокислот и пептидов известно, что аминокислота включает в себя соединение, представленное общей структурой:



где R и R' представляют собой такие, как описаны в настоящем документе.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе, отдельно или как часть другой группы термин "аминокислота" включает в себя без ограничения аминокислотную группу и карбоксильную группу, связанную с тем же углеродом, называемым " α " углерод, где R и/или R' может представлять собой природную или не природную боковую цепь, включающую в себя водород. Абсолютную конфигурацию "S" в " α " углероде обычно называют как "L" или "природная" конфигурация. В случае, когда оба

заместителя "R" и "R'" (первичный) представляют собой водород, аминокислота представляет собой глицин и не представляет собой хиральную.

Используемый в настоящем документе термин "боковая цепь природной аминокислоты" относится к боковой цепи любой из встречающихся в природе аминокислот (т.е., аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина), как правило, в S-конфигурации (т.е., L-аминокислоты).

Используемый в настоящем документе термин "боковая цепь неприродной аминокислоты" относится к боковой цепи любой из встречающихся в природе аминокислот, как правило, в R-конфигурации (т.е., D-аминокислоты), или к группе боковых цепей отличных от природных аминокислот в R- или S-конфигурации (т.е., D- или L-аминокислоты, соответственно), выбранным из:

C₂-C₇-алкенила, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонил-C₁-C₃-алкила, C₁-C₇-алкила, C₁-C₃-алкилсульфанил-C₁-C₃-алкила, амидо-C₁-C₃-алкила, амино-C₁-C₃-алкила, азаиндолил-C₁-C₃-алкила, бензотиазолил-C₁-C₃-алкила, бензотиенил-C₁-C₃-алкила, бензилокси-C₁-C₃-алкила, карбокси-C₁-C₃-алкила, C₃-C₆-циклоалкил-C₁-C₃-алкила, дифенилметила, фуранил-C₁-C₃-алкила, имидазолил-C₁-C₃-алкила, нафтил-C₁-C₃-алкила, пиридинил-C₁-C₃-алкила, тиазолил-C₁-C₃-алкила, тиенил-C₁-C₃-алкила;

бифенил-C₁-C₃-алкила, в котором бифенил необязательно замещен метильной группой;

индолил-C₁-C₃-алкила, в котором часть индолила необязательно замещена одной группой, выбранной из C₁-C₃-алкила, карбокси-C₁-C₃-алкила, галогена, гидроксид и фенила, причем фенил необязательно дополнительно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкила и галогена;

NR^aR^b(C₁-C₇-алкила), в котором R^a и R^b независимо выбирают из водорода, C₂-C₄-алкеноксикарбонила, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилкарбонила, C₃-C₆-циклоалкилкарбонила, фуранилкарбонила и фенилкарбонила. Когда алкильный линкер содержит более одного углерода на цепи, может быть дополнительная группа NR^aR^b.

NR^cR^d-карбонил-C₁-C₃-алкила, в котором R^c и R^d независимо выбирают из водорода, C₁-C₃-алкила и трифенилметила;

фенил-C₁-C₃-алкила, в котором фенильная часть необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси,

C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфаниламино, амидо, амина, амина-C₁-C₃-алкила, аминосульфонила, карбокси, циано, галогена, гало-C₁-C₃-алкила, гидрокси, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂ и

фенокси-C₁-C₃-алкила, в котором фенил необязательно замещен группой C₁-C₃-алкила.

Используемый в настоящем документе термин "C₂-C₄-алкенил" относится к прямой или разветвленной группе цепей от двух до четырех атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Используемый в настоящем документе термин "C₂-C₇-алкенил" относится к прямой или разветвленной группе цепей от двух до семи атомов углерода, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь.

Используемый в настоящем документе термин "C₂-C₄-алкенокси" относится к C₂-C₄-алкенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкокси" относится к C₁-C₃-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₄-алкокси" относится к C₁-C₄-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₆-алкокси" относится к C₁-C₆-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкил" относится к C₁-C₃-алкокси-группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₆-алкоксикарбонил" относится к C₁-C₆-алкокси-группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₆-алкоксикарбонил-C₁-C₃-алкил" относится к C₁-C₆-алкоксикарбонильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкил" относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с линейной или разветвленной цепью, содержащей от одного до трех атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₄-алкил" относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с линейной или разветвленной цепью, содержащего от одного до четырех атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₆-алкил" относится к группе, полученной из насыщенного углеводорода с линейной или разветвленной цепью, содержащего от одного до шести атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкилкарбонил" относится к C₁-C₃-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкилсульфанил" относится к C₁-C₃-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом серы.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкилсульфанил-C₁-C₃-алкил" относится к C₁-C₃-алкилсульфанильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкилсульфанил" относится к C₁-C₃-алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через сульфонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₁-C₃-алкилсульфаниламино" относится к C₁-C₃-алкилсульфанильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через аминогруппу.

Используемый в настоящем документе термин "амидо" относится к -C(O)NH₂.

Используемый в настоящем документе термин "амидо-C₁-C₃-алкил" относится к амидной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "амино" относится к NH₂.

Используемый в настоящем документе термин "амино-C₁-C₃-алкил" относится к амидной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "аминосульфонил" относится к аминогруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через сульфонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "азаиндолил-С₁-С₃-алкил" относится к группе азаиндолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа азаиндолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "бензотиазолил-С₁-С₃-алкил" относится к группе бензотиазолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа бензотиазолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "бензотиенил-С₁-С₃-алкил" относится к группе бензотиенила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа бензотиенила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "бензилокси" относится к бензильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "бензилокси-С₁-С₃-алкил" относится к бензилокси-группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "бифенил-С₁-С₃-алкил" относится к бифенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Бифенильная группа может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "карбонил" относится к -C(O)-.

Используемый в настоящем документе термин "карбоксии" относится к -CO₂H.

Используемый в настоящем документе термин "карбоксии-С₁-С₃-алкил" относится к карбоксии-группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "циано" относится к -CN.

Используемый в настоящем документе термин "С₃-С₆-циклоалкил" относится к насыщенной моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от трех до шести атомов углерода и ноль гетероатомов.

Используемый в настоящем документе термин "С₃-С₆-циклоалкил-С₁-С₃-алкил" относится к С₃-С₆-циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "С₃-С₆-циклоалкилкарбонил" относится к С₃-С₆-циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "фуранил-С₁-С₃-алкил" относится к фуранильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Фуранильная группа может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "фуранилкарбонил" относится к фуранильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемые в настоящем документе термины "гало" и "галоген" относятся к F, Cl, Br или I.

Используемый в настоящем документе термин "галоген-С₁-С₃-алкил" относится к С₁-С₃-алкильной группе, замещенной одним, двумя или тремя атомами галогена.

Используемый в настоящем документе термин "галогенметил" относится к метильной группе, замещенной одним, двумя или тремя атомами галогена.

Используемый в настоящем документе термин "гидрокси" относится к -ОН.

Используемый в настоящем документе термин "имидазолил-С₁-С₃-алкил" относится к группе имидазолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа имидазолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "индолил-С₁-С₃-алкил" относится к группе имидазолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа индолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "нафтил-С₁-С₃-алкил" относится к нафтильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Нафтильная группа может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" относится к -NO₂.

Используемый в настоящем документе термин "NR^aR^b" относится к двум группам, R^a и R^b, которые присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом азота. R^a и R^b независимо выбирают из водорода, C₂-C₄-алкенилоксикарбонила, C₁-C₃-алкилкарбонила, C₃-C₆-циклоалкилкарбонила, фуранилкарбонила и фенилкарбонила.

Используемый в настоящем документе термин "NR^aR^b(C₁-C₃)алкил" относится к группе NR^aR^b, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "NR^cR^d", относится к двум группам, R^c и R^d, которые присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом азота. R^c и R^d независимо выбирают из водорода, C₁-C₃-алкила и трифенилметила.

Используемый в настоящем документе термин "NR^cR^d-карбонил" относится к группе NR^cR^d, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "NR^cR^d-карбонил-C₁-C₃-алкил" относится к NR^cR^d-карбонильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "фенокси" относится к фенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "фенокси-C₁-C₃-алкил" относится к фенокси-группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "фенил-C₁-C₃-алкил" относится к фенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "фенилкарбонил" относится к фенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "пиридинил-C₁-C₃-алкил" относится к группе пиридинила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу. Группа пиридинила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "сульфанил" относится к -S-.

Используемый в настоящем документе термин "сульфонил" относится к -SO₂-.

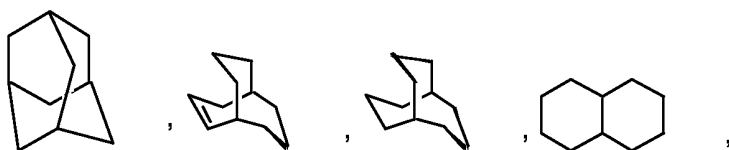
Используемый в настоящем документе термин "тиазолил-С₁-С₃-алкил" относится к группе тиазолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Группа тиазолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "тиенил-С₁-С₃-алкил" относится к тиенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через С₁-С₃-алкильную группу. Тиенильная группа может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Термин "лечение" относится к: (I) предотвращению заболевания, нарушения или состояния у пациента, который может быть предрасположен к заболеванию, нарушению и/или состоянию, но до сих пор оно у него не было диагностировано; (II) ингибированию заболевания, нарушения или состояния, т.е. остановке его развития; и (III) облегчению заболевания, нарушения или состояния, т.е. регрессии заболевания, нарушения и/или состояния, и/или симптомов, связанных с заболеванием, нарушением и/или состоянием.

Если не указано иное, используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "алкил" включает в себя без ограничения углеводороды, как с прямой, так и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 40 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 20 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, такие как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, их различные разветвленные изомеры и тому подобное. Кроме того, алкильные группы, как определено в настоящем документе, могут быть необязательно замещены на любой доступный атом углерода с одной или несколькими функциональными группами, обычно прикрепленными к таким цепям, как, без ограничения, алкил, арил, алкенил, алкинил, гидроксил, арилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, алкокси, арилалкилокси, гетероарилокси, гетероарилалкокси, алканойл, галоген, гидроксил, тио, нитро, циано, карбоксил, карбонил ($\overset{\text{O}}{\parallel}$), карбоксамидо, амино, алкиламино, диалкиламино, амидо, алкиламино, ариламидо, гетероариламидо, азидо, гуанидино, амидино, фосфоновая, фосфиновая, сульфоновая, сульфонамидо, галогенарил, CF₃, OCF₂, OCF₃, арилокси, гетероарил, циклоалкилалкоксиалкил, циклогетероалкил и т.п., чтобы образовать алкильные группы, такие как трифторметил, 3-гидроксигексил, 2-карбоксыпропил, 2-фторэтил, карбоксиметил, цианобутил и т.п.

Если не указано иное, используемый в настоящем описании отдельно или как часть другой группы термин "циклоалкил" включает в себя без ограничения насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойные связи) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, добавленных или конденсированных, включающих в себя моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащие в общей сложности от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца, предпочтительно от 4 до 7 атомов углерода, образующих каждое кольцо; которые могут быть конденсированы с 1 ароматическим кольцом, как описано для арила, которые включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклогексенил,



любой из группы которых может быть необязательно замещен через любые доступные атомы углерода одной или несколькими группами, выбранными из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, флуоренила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, арилтио, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидрокси, нитро, оксо, циано, карбоксила, карбонила ($\text{C}=\text{O}$), карбоксамидо, амино, замещенного амино, в котором аминогруппа включает в себя 1 или 2 заместителя (которые представляют собой алкил, арил или любой из других арильных упомянутых в определениях соединений), амидо, азидо, гуанидино, амидино, фосфоновой, фосфиновой, сульфоновой, сульфонамидо, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокрбонила, алкоксикарбонила, аминокрбонила, алкилкарбонила, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфиналкала, арилсульфониламино или арилсульфонаминокрбонила или любого из алкильных заместителей, как указано выше.

Используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "арил" относится без ограничения к моноциклическим и бициклическим ароматическим группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода в кольцевой части (такой как фенил или нафтил), и может включать в себя от одного до трех

дополнительных колец, конденсированных с "арилом" (например, арилом, циклоалкилом, гетероарилом или гетероциклоалкильными кольцами) и может быть необязательно замещен с помощью любых доступных атомов углерода с 1 или несколькими группами, выбранными из водорода, алкила, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, флуоренила, гетероциклоалкила, гетероциклоалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, арилтио, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилокси, гетероарилалкокси, гетероарилалкилоксиалкила, гидроксид, нитро, оксо, циано, амино, замещенного амино, в котором аминогруппа включает в себя 1 или 2 заместителя (которые представляют собой алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил или арил или любой из других упомянутых в определениях арильных соединений), тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, циклоалкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, гетероариламинокарбонила, гетероарилалкиламинокарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбонила, арилкарбониллокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино или арилсульфониламинокарбонила или любого из алкильных заместителей, как указано выше.

Используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "арилалкил" относится без ограничения к алкильным группам, как определено выше, содержащим арильный заместитель, такой как бензил, фенетил или нафтилпропил, причем указанный арильные и/или алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено выше.

Используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "алкокси", "арилокси", "гетероарилокси", "арилалкилокси" или "гетероарилалкокси" включает в себя без ограничения алкильную или арильную группу, как определено выше, связанную через атом кислорода.

Используемый в настоящем документе термин "гетероцикло", "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический" обозначает, без ограничений, незамещенную или замещенную стабильную 4-, 5-, 6- или 7-членную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть насыщенной или ненасыщенной и которая состоит из атомов углерода и от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, серы, кислорода и/или SO или SO₂ группы, причем гетероатомы азота и серы могут быть

необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено посредством любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя без ограничения тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, оксопирролидинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил и оксадиазолил. Необязательно гетероцикло-группа может быть замещена одной или несколькими функциональными группами, такими как те, которые описаны для "алкила" или "арила".

Используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "гетероциклоалкил" относится без ограничения к алкильным группам, как определено выше, содержащим гетероциклоалкильный заместитель, причем указанные "гетероцикло" и/или алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено выше.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" относится без ограничения к 5-, 6- или 7-членному ароматическому гетероциклическому кольцу, которое содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, серы, кислорода и/или SO или SO₂ группы. Такие кольца могут быть конденсированы с другим арильным или гетероарильным кольцом и включать в себя возможные N-оксиды; примеры таких гетероарильных групп включают в себя без ограничения фуран, тиофен, пиррол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, изоксазол, оксазол, имидазол и т.п. Необязательно гетероарильная группа может быть замещена одной или несколькими функциональными группами, как правило, прикрепленными к таким цепям, как те, что описаны для "алкила" или "арила".

Используемый в настоящем документе отдельно или как часть другой группы термин "гетероарилалкил" относится без ограничения к алкильным группам, как определено выше, содержащим гетероарильный заместитель, причем указанные гетероарильные и/или алкильные группы могут быть необязательно замещены, как определено выше.

"Ингибирующая концентрация" ингибитора PD-1/PD-L1 означает концентрацию, при которой соединение, подвергнутое скринингу в анализе настоящего раскрытия, ингибирует измеримый процент взаимодействия PD-1 с PD-L1. Примеры значений "ингибирующей концентрации" находятся в диапазоне от IC₅₀ для IC₉₀, и составляют предпочтительно IC₅₀, IC₆₀, IC₇₀, IC₈₀ или IC₉₀, которые представляют собой уменьшение на 50%, 60%, 70%, 80% или 90% активности связывания PD-1/PD-L1, соответственно.

Более предпочтительно, "ингибирующая концентрация" определяется как значение IC_{50} . Понятно, что другое обозначение IC_{50} представляет собой половину максимальной ингибирующей концентрации.

Связывание макроциклических пептидов с PD-L1 может быть измерено, например, с помощью таких способов, как гомогенная флуоресценция с временным разрешением (HTRF), поверхностный плазмонный резонанс (SPR), изотермическая калориметрия титрования (ИТС), спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и т.п. Кроме того, связывание макроциклических пептидов с PD-L1, экспрессируемым на поверхности клеток, может быть измерено, как описано в настоящем документе в клеточных анализах связывания.

Введение описанного в настоящем документе терапевтического средства предусматривает, без ограничения, введение терапевтически эффективного количества терапевтического средства. Используемый в настоящем документе термин "терапевтически эффективное количество" относится, без ограничения, к количеству терапевтического средства для лечения или профилактики подвергаемого лечению состояния путем введения композиции описанных в настоящем документе ингибиторов связывания PD-1/PD-L1. Это количество представляет собой количество, достаточное для достижения обнаруживаемого терапевтического или профилактического, или благоприятного эффекта. Эффект может включать в себя, например и без ограничения, лечение или профилактику перечисленных в настоящем документе состояний. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от размера и здоровья субъекта, характера и степени подвергаемого лечению состояния, рекомендаций лечащего врача и выбранных для введения лекарственных средств или комбинации лекарственных средств. Таким образом, не целесообразно указывать точное эффективное количество заранее.

Макроциклических пептиды согласно настоящему раскрытию демонстрируют мощную активность связывания с PD-L1, как в анализах HTRF, так и в анализах клеточных связывания. Кроме того, макроциклические пептиды также демонстрируют биологическую активность в анализах вторичного иммунного ответа ЦМВ и Elispot ВИЧ, демонстрируя свою применимость в улучшении и/или лечении гиперпролиферативных заболеваний, таких как злокачественная опухоль, и вирусные признаки, включающие в себя ВИЧ.

Согласно другому аспекту настоящее изобретение относится к способам ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта с использованием

макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению. Как показано в настоящем документе, макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению способны связываться с PD-L1, нарушая взаимодействие между PD-L1 и PD-1, конкурируя за связывание с PD-L1 с моноклональными антителами к PD-1, которые, как известно, блокируют взаимодействие с PD-1, повышая специфическую к ЦМВ Т-клеточную секрецию IFN γ и повышая ВИЧ-специфическую Т-клеточную секрецию IFN γ . В результате макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению представляют собой применимые для модификации иммунного ответа, лечения таких заболеваний, как злокачественная опухоль или инфекционное заболевание, стимулируя защитный аутоиммунный ответ, или стимулирования антигенспецифических иммунных ответов (например, путем совместного введения блокирующих PD-L1 пептидов с представляющим интерес антигеном).

Для того чтобы можно было легче понять настоящее раскрытие, сначала определяются некоторые термины. Дополнительные определения приведены на протяжении всего подробного описания.

Термины "лиганд 1 программируемой смерти", "лиганд 1 программируемой клеточной смерти", "белок PD-L1", "PD-L1", "PDL1", "PDCDL1", "hPD-L1", "hPD-L1", "CD274" и "B7-H1" используются взаимозаменяемо и включают в себя варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-L1 и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с PD-L1. Полная последовательность PD-L1 может быть найдена в GENBANK® под регистрационным номером NP_054862.

Термины "Programmed Death 1", "Programmed Cell Death 1", "белок PD-1", "PD-1", "PD1", "PDCD1", "hPD-1" и "hPD-I" используются взаимозаменяемо и включают в себя варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого PD-1 и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с PD-1. Полная последовательность PD-1 может быть найдена в GENBANK® под регистрационным номером U64863.

Термины "связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4", "CTLA-4", "CTLA4", "антиген CTLA-4" и "CD152" (смотрите, например, Murata, *Am. J. Pathol.*, 155:453-460 (1999)) используются взаимозаменяемо и включают в себя варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого CTLA-4 и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с CTLA-4 (смотрите, например, Balzano, *Int. J. Cancer Suppl.*, 7:28-32 (1992)). Полная последовательность нуклеиновой кислоты CTLA-4 может быть найдена в GENBANK® под регистрационным номером L15006.

Термин "иммунный ответ" относится к действию, например, лимфоцитов, В-лимфоцитов, антигенпрезентирующих клеток, фагоцитов, гранулоцитов и растворимых макромолекул, полученных с помощью перечисленных выше клеток или печени (включая в себя макроциклические пептиды, цитокины и комплемент), что приводит к селективному повреждению, уничтожению и/или выведению из организма человека вторгающихся патогенных микроорганизмов, клеток или тканей, инфицированных возбудителями, злокачественными клетками, или, в случае аутоиммунных заболеваний или патологического воспаления, нормальных человеческих клеток или тканей.

"Путь передачи сигнала" относится к биохимической взаимосвязи между различными молекулами передачи сигнала, которые играют роль в передаче сигнала от одной части клетки к другой части клетки. Используемая в настоящем документе фраза "рецептор клеточной поверхности" включает в себя, например, молекулы и комплексы молекул, способные к приему сигнала и передаче такого сигнала через плазматическую мембрану клетки. Пример "рецептора клеточной поверхности" согласно настоящему изобретению представляет собой рецептор PD-1.

Термин "производные макроциклических пептидов" относится к любой модифицированной форме раскрытых в настоящем документе макроциклических пептидов, например, мутациям, изоформам, пептидам с измененными линкерными остовами, конъюгатам с антителом и/или другим средствам и т.д.

Используемый в настоящем документе макроциклический пептид согласно настоящему изобретению, который "специфически связывается с человеческим PD-L1", предназначен для обозначения макроциклического пептида, который связывается с человеческим PD-L1 с IC_{50} , равной менее чем приблизительно 200 нМ, менее чем приблизительно 150 нМ, менее чем приблизительно 100 нМ, менее чем приблизительно 80 нМ, менее чем приблизительно 60 нМ, менее чем приблизительно 40 нМ, менее чем приблизительно 20 нМ, менее чем приблизительно 15 нМ, менее чем приблизительно 10 нМ, менее чем приблизительно 5 нМ, менее чем приблизительно 1 нМ или меньше. В этом контексте термин "приблизительно" должен толковаться, как означающий где-то между $\pm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19$ или 20 нМ более или менее, чем цитируемое количество.

Термин "лечение" или "терапия" относится к введению активного средства с целью вылечить, исцелить, облегчить, уменьшить, изменить, ликвидировать, улучшить или повлиять на состояние (например, заболевание), симптомы состояния или предотвратить или отсрочить наступление симптомов, осложнений, биохимических

признаков заболевания или иным образом остановить или препятствовать дальнейшему развитию заболевания, состояния или нарушения статистически значимым образом.

Используемое в настоящем документе "нежелательное явление" (АЕ) представляет собой любой неблагоприятный и в целом непреднамеренный, даже нежелательный, знак (включающий в себя аномальные лабораторные данные), симптом или заболевание, связанное с использованием медицинской помощи. Например, нежелательное явление может быть связано с активацией иммунной системы или расширением клеток иммунной системы (например, Т-клеток) в ответ на лечение. Лечение может характеризоваться одним или несколькими связанными с ним АЕ, и каждый АЕ может характеризоваться таким же или другим уровнем тяжести. Ссылка на способы, позволяющие "изменение нежелательных явлений", означает схему лечения, которая снижает распространенность и/или тяжесть одного или нескольких АЕ, связанных с использованием другой схемы лечения.

Используемый в настоящем документе термин "гиперпролиферативное заболевание" относится к состояниям, при которых увеличивается рост клеток, по сравнению с обычным уровнем. Например, гиперпролиферативные заболевания или нарушения включают в себя злокачественные заболевания (например, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль желчного пузыря) и доброкачественные заболеваний (например, атеросклероз, доброкачественную гиперплазию и доброкачественную гипертрофию предстательной железы).

Термины "приблизительно" или "содержащий по существу" относятся в пределах приемлемого диапазона ошибок для конкретного значения, как определено любым специалистом в настоящей области техники, который будет зависеть отчасти от того, как значение измеряется или определяется, т.е. ограничений системы измерения. Например, "приблизительно" или "содержащий по существу" может означать в 1 или более 1 стандартном отклонении в практике в настоящей области техники. Альтернативно, "приблизительно" или "содержащий по существу" может означать диапазон до 20%. Кроме того, в частности, по отношению к биологическим системам и процессам, термины могут означать вплоть до порядка величины или до 5-кратного значения. Когда конкретные значения предусмотрены в приложении и в формуле изобретения, если не указано иное, значение "приблизительно" или "содержащий по существу" следует считать в пределах приемлемого диапазона ошибок для данного значения.

Как описано в настоящем документе, должно быть понятно, что любой диапазон концентраций, диапазон процентов, диапазон отношений или диапазон целых чисел включает в себя значение любого целого числа в пределах указанного диапазона и, при необходимости, их фракции (например, одной десятой и одной сотой целого числа), если не указано иное.

Конкурентные анализы.

Настоящее изобретение также относится к макроциклическим пептидам, которые способны конкурировать со связыванием эталонного антитела к PD-L1 (MDX-1105) по меньшей мере приблизительно на 20%, по меньшей мере приблизительно на 30%, по меньшей мере приблизительно на 40%, по меньшей мере приблизительно на 50%, по меньшей мере приблизительно на 60%, по меньшей мере приблизительно на 70%, по меньшей мере приблизительно на 80%, по меньшей мере приблизительно на 90% и по меньшей мере приблизительно на 100%. Такие макроциклические пептиды могут разделять структурную гомологию с одним или несколькими раскрытыми в настоящем документе макроциклическими пептидами, включающими в себя мутантные формы, формы с консервативной заменой, с функциональной заменой и делециями, при условии, что они специфически связываются с PD-L1. Например, если макроциклический пептид связывается по существу с той же самой областью PD-L1, что и эталонное антитело к PD-L1, макроциклический пептид должен связываться с эпитопом PD-L1, который по меньшей мере частично совпадает с эпитопом PD-L1, с которым связывается моноклональное антитело к PD-L1. Перекрывающаяся область может варьировать от одного аминокислотного остатка до нескольких сотен аминокислотных остатков. Макроциклический пептид должен затем конкурировать с и/или блокировать связывание моноклонального антитела к PD-L1 с PD-L1 и тем самым снижать связывание моноклонального антитела к PD-L1 с PD-L1, предпочтительно, по меньшей мере, приблизительно на 50% в конкурентном анализе.

Антитела к PD-L1, которые могут быть использованы в качестве эталонных антител для целей конкурентного анализа, известны в настоящей области техники. Например, могут быть использованы следующие эталонные антитела к PD-L1: MDX-1105 (BMS); L01X-C (Serono), L1X3 (Serono), MSB-0010718C (Serono) и PD-L1 Probody (CytomX) и антитела PD-L1, раскрытые в WO 2007/005874.

Антитела к PD-1, которые могут быть использованы в качестве эталонных антител для целей конкурентного анализа, известны в настоящей области техники. Например, могут быть использованы следующие эталонные антитела к PD-1: нивомулаб

(BMS); 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, каждое раскрыто в патенте США совместного владения № 8008449 (BMS), МК-3475 (Merck, раскрыто в патенте США № 8168757) и антитела, описанные в патенте США № 7488802.

Вариантные макроциклические пептиды.

Согласно еще одному варианту осуществления макроциклический пептид согласно настоящему раскрытию содержит аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям описанных в настоящем документе макроциклических пептидов, и причем макроциклические пептиды сохраняют требуемые функциональные и/или биологические свойства макроциклического пептида согласно настоящему раскрытию.

Например, в настоящем изобретении предусмотрен макроциклический пептид или его антигенсвязывающий участок, содержащий: аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из описанных в настоящем документе соединений; и макроциклический пептид проявляет одно или несколько из следующих свойств:

(a) макроциклический пептид связывается с человеческим PD-L1 с IC₅₀, равным 200 нМ или менее;

(b) макроциклический пептид по существу не связывается с CD28, CTLA-4 или ICOS человека;

(c) макроциклический пептид повышает специфическую к ЦМВ Т-клеточную секрецию IFN γ ;

(d) макроциклический пептид повышает ВИЧ-специфическую Т-клеточную секрецию IFN γ ;

(e) макроциклический пептид связывается с человеческим PD-1 и одним или несколькими из следующих: PD-1 яванского макака; PD-1 сурка и/или PD-1 мыши;

(f) макроциклический пептид ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1;

(g) макроциклический пептид способен конкурировать со связыванием моноклонального антитела к PD-1, включающего в себя ниволумаб (BMS-936558, MDX-1106);

(h) макроциклический пептид ингибирует рост опухолевых клеток в клеточном анализе и/или анализе *in vivo* и/или

(i) макроциклический пептид ингибирует ВИЧ в клеточном анализе и/или в анализе *in vivo*.

Согласно другим вариантам осуществления аминокислотные последовательности макроциклических пептидов могут быть приблизительно на 80%, приблизительно на 85%, приблизительно на 86%, приблизительно на 87%, приблизительно на 88%, приблизительно на 89%, приблизительно на 90%, приблизительно на 91%, приблизительно на 92%, приблизительно на 93%, приблизительно на 94%, приблизительно на 95%, приблизительно на 96%, приблизительно на 97%, приблизительно на 98% или приблизительно на 99% гомологичны последовательностям, изложенным выше. В этом контексте термин "приблизительно" должен толковаться как означающий где-то между 1, 2, 3, 4 или 5 процентами больше или меньше, чем цитируемое количество. Макроциклический пептид согласно настоящему изобретению, содержащий последовательности с высокой идентичностью (т.е. 80% или более) с последовательностями, изложенными выше, может быть получен с помощью мутации последовательности в химическом синтезе, например, с последующим исследованием измененного макроциклического пептида на сохраненную функцию (т.е. функции, указанные в пунктах от (a) до (i) выше) с использованием описанных в настоящем документе функциональных анализов. Биологическая и/или функциональная активность аминокислотных последовательностей вариантных макроциклических пептидов может быть по меньшей мере приблизительно в 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 раз больше эталонного макроциклического пептида, на котором вариант основан. В этом контексте, термин "приблизительно" должен толковаться как значение где-то между 0,1x, 0,2x, 0,3x, 0,4x, 0,5x, 0,6x, 0,7x, 0,8x, 0,9x или более или менее цитируемого количества.

Используемый в настоящем документе процент гомологии между двумя аминокислотными последовательностями эквивалентен проценту идентичности между двумя последовательностями. Процент идентичности между двумя последовательностями представляет собой функцию числа идентичных положений, общих для последовательностей (т.е. % гомологии = число идентичных положений/общее число положений x100), принимая во внимание количество пробелов и длину каждого пробела, которые необходимо ввести для оптимального выравнивания двух последовательностей. Сравнение последовательностей и определение процента идентичности между двумя последовательностями может быть достигнуто с использованием математического алгоритма, как описано в не ограничивающих примерах ниже.

Процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с помощью алгоритма Meyers E. с соавт. (*Comput. Appl. Biosci.*,

4:11-17 (1988)), который был включен в программу ALIGN (версия 2.0), с использованием таблицы весов замен остатков PAM120, штрафа за удлинение пропуска 12 и штрафа за пропуск в последовательности 4. Кроме того, процент идентичности между двумя аминокислотными последовательностями может быть определен с использованием алгоритма Needleman с соавт. (*J. Mol. Biol.*, 48:444-453 (1970)), который был включен в программу GAP в пакете программного обеспечения GCG® (доступен на www.gcg.com), с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, и штрафом за открытие пропуска, равным 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4 и штрафом за удлинение пропуска, равным 1, 2, 3, 4, 5 или 6.

Макроциклические пептиды с консервативными модификациями.

Согласно еще одному варианту осуществления макроциклический пептид согласно настоящему раскрытию содержит аминокислотные последовательности, которые гомологичны аминокислотным последовательностям описанных в настоящем документе макроциклических пептидов, и причем макроциклические пептиды сохраняют требуемые функциональные и/или биологические свойства макроциклического пептида согласно настоящему раскрытию.

Например, в настоящем изобретении предусмотрен макроциклический пептид или его антигенсвязывающая часть, содержащая аминокислотную последовательность, которая по меньшей мере на 80% гомологична аминокислотной последовательности, выбранной из описанных в настоящем документе соединений; причем одна или несколько аминокислот была заменена консервативной аминокислотой, и макроциклический пептид проявляет одно или несколько из следующих свойств:

(a) макроциклический пептид связывается с человеческим PD-L1 с IC_{50} , равным 200 нМ или менее;

(b) макроциклический пептид по существу не связывается с CD28, CTLA-4 или ICOS человека;

(c) макроциклический пептид повышает ЦМВ-специфическую Т-клеточную секрецию $IFN\gamma$;

(d) макроциклический пептид повышает ВИЧ-специфическую Т-клеточную секрецию $IFN\gamma$;

(e) макроциклический пептид связывается с человеческим PD-1 и одним или несколькими из следующих: PD-1 яванского макака; PD-1 сурка и/или PD-1 мыши;

(f) макроциклический пептид ингибирует связывание PD-L1 и/или PD-L2 с PD-1;

(g) макроциклический пептид способен конкурировать со связыванием моноклонального антитела к PD-1, включающего в себя ниволумаб (BMS-936558, MDX-1106);

(h) макроциклический пептид ингибирует рост опухолевых клеток в клеточном анализе и/или анализе *in vivo* и/или

(i) макроциклический пептид ингибирует ВИЧ в клеточном анализе и/или в анализе *in vivo*.

Используемый в настоящем документе термин "консервативные модификации последовательностей" предназначен для обозначения аминокислотных модификаций, которые существенно не влияют или не изменяют связывающие характеристики макроциклического пептида, содержащего аминокислотную последовательность. Такие консервативные модификации включают в себя аминокислотные замены, добавления и делеции. Модификации могут быть введены в антитело согласно настоящему раскрытию с помощью стандартных техник, известных в настоящей области техники, такими как замещение пептидных амидитов в процессе химического синтеза, сайт-направленный мутагенез и ПЦР-опосредованный мутагенез. Консервативные аминокислотные замены представляют собой те, в которых аминокислотный остаток замещают на аминокислотный остаток, содержащий сходную боковую цепь. Семейства аминокислотных остатков, содержащих сходные боковые цепи, были определены в настоящей области техники. Эти семейства включают в себя аминокислоты с основными боковыми цепями (например, лизин, аргинин, гистидин), кислыми боковыми цепями (например, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота), незаряженными полярными боковыми цепями (например, глицин, аспарагин, глутамин, серин, треонин, тирозин, цистеин, триптофан), неполярными боковыми цепями (например, аланин, валин, лейцин, изолейцин, пролин, фенилаланин, метионин), бета-разветвленными боковыми цепями (например, треонин, валин, изолейцин) и ароматическими боковыми цепями (например, тирозин, фенилаланин, триптофан, гистидин). Таким образом, один или несколько аминокислотных остатков в пределах антигенсвязывающих областей макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению могут быть заменены другими аминокислотными остатками из того же семейства боковых цепей, и измененное антитело может быть исследовано на сохраненные функции (т.е. функции, изложенные в пунктах от (a) до (i) выше) с использованием описанных в настоящем документе функциональных анализов. Консервативные аминокислотные замены могут также быть

выбраны из одной или нескольких не встречающихся в природе аминокислот, раскрытых в настоящем документе.

Фармацевтические композиции.

Настоящее раскрытие дополнительно относится к описанным в настоящем документе полипептидам, в которых последовательность содержит одну или несколько аминокислотных делеций или с С-конца и/или с N-конца.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие N-концевые полипептиды удаления соединения № 99 охватываются настоящим изобретением: X1-X13, X2-X13, X3-X13, X4-X13, X5-X13, X6-X13, X7-X13, X8-X13, X9-X13, X10-X13, X11-X13 и/или X12-X13 соединения № 99, где каждый X представляет собой представителя аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие С-концевые полипептиды удаления соединения № 99 охватываются настоящим изобретением: X1-X13, X1-X12, X1-X11, X1-X10, X1-X9, X1-X8, X1-X7, X1-X6, X1-X5, X1-X4 и/или X1-X3 соединения № 99, где каждый X представляет собой представителя аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие N-концевые полипептиды удаления соединения № 1 охватываются настоящим изобретением: X1-X15, X2-X15, X3-X15, X4-X15, X5-X15, X6-X15, X7-X15, X8-X15, X9-X15, X10-X15, X11-X15 и/или X12-X15 соединения № 1, где каждый X представляет собой представителя аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие С-концевые полипептиды удаления соединения № 1 охватываются настоящим изобретением: X1-X15, X1-X14, X1-X13, X1-X12, X1-X11, X1-X10, X1-X9, X1-X8, X1-X7, X1-X6, X1-X5, X1-X4 и/или X1-X3 соединения № 1, где каждый X представляет собой представителя

аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие N-концевые полипептиды удаления соединения № 71 охватываются настоящим изобретением: X1-X14, X2-X14, X3-X14, X4-X14, X5-X14, X6-X14, X7-X14, X8-X14, X9-X14, X10-X14, X11-X14 и/или X12-X14 соединения № 71, где каждый X представляет собой представителя аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно предпочтительным вариантам осуществления следующие C-концевые полипептиды удаления соединения № 71 охватываются настоящим изобретением: X1-X14, X1-X13, X1-X12, X1-X11, X1-X10, X1-X9, X1-X8, X1-X7, X1-X6, X1-X5, X1-X4 и/или X1-X3 соединения № 71, где каждый X представляет собой представителя аминокислоты в указанном положении для каждого пептида, как описано в настоящем документе. Настоящее изобретение также охватывает циклические формы этих мутантов с делециями с использованием связывающих химий, описанных в настоящем документе в других местах.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрена композиция, например, фармацевтическая композиция, содержащая один или комбинацию макроциклических пептидов или их антигенсвязывающих участков согласно настоящему изобретению, составленных вместе с фармацевтически приемлемым носителем. Такие композиции могут включать в себя один или комбинацию (например, два или более различных) макроциклических пептидов или иммуноконъюгатов, или биспецифических молекул согласно настоящему раскрытию. Например, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может содержать комбинацию макроциклических пептидов (или иммуноконъюгатов, или биспецифических молекул), которые связываются с различными эпитопами на антиген-мишени или которые характеризуются дополнительными активностями.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в комбинированной терапии, т.е. в сочетании с другими средствами. Например, комбинированная терапия может включать в себя макроциклический пептид

в сочетании по меньшей мере с одним другим противовоспалительным или иммуносупрессирующим средством. Примеры терапевтических средств, которые могут быть использованы в комбинированной терапии, описаны более подробно ниже в разделе, посвященном использованию макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению.

Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемый носитель" подразумевает любой и все растворители, дисперсионные среды, покрытия, антибактериальные и противогрибковые средства, изотонические и абсорбирующие задерживающие средства и т.п., которые представляют собой физиологически совместимые. Предпочтительно носитель пригоден для внутривенного, внутримышечного, подкожного, парентерального, спинального или эпидермального введения (например, путем инъекции или инфузии). В зависимости от способа введения активное соединение, т.е. макроциклический пептид, иммуноконъюгат или биспецифическая молекула, может быть покрыто материалом для защиты соединения от действия кислот и других естественных условий, которые могут инактивировать соединение.

Фармацевтические соединения согласно настоящему изобретению могут включать в себя одну или несколько фармацевтически приемлемых солей. Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли, которая сохраняет требуемую биологическую активность исходного соединения и не вызывает никаких нежелательных токсикологических эффектов (смотрите, например, Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)). Примеры таких солей включают в себя кислотнo-аддитивные соли и основно-аддитивные соли. Кислотнo-аддитивные соли включают в себя соли, полученные из нетоксичных неорганических кислот, таких как соляная, азотная, фосфорная, серная, бромистоводородная, иодистоводородная, фосфорная и т.п., а также из нетоксичных органических кислот, таких как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксильные алкановые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфоновые кислоты и т.п. Основно-аддитивные соли включают в себя соли, полученные из щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий, магний, кальций и т.п., а также из нетоксичных органических аминов, таких как N,N'-дибензилэтилендиамин, N-метилглюкамин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, прокаин и т.п.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему раскрытию может также включать в себя фармацевтически приемлемый антиоксидант. Примеры

фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают в себя: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, гидрохлорид цистеина, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) растворимые в масле антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п. и (3) хелатирующие металл средства, такие как лимонная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (EDTA), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают в себя воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъеклируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования покрывающих материалов, таких как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и использованием поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные лекарственные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предотвращение присутствия микроорганизмов может обеспечиваться как с помощью процедур стерилизации, выше, так и путем включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. в композиции. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

Фармацевтически приемлемые носители включают в себя стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для приготовления стерильных инъекционных растворов или дисперсий для немедленного приема. Использование таких сред и средств для фармацевтически активных веществ известно в настоящей области техники. За исключением случаев, когда любые обычные среды или средство несовместимы с активным соединением, предполагается их применение в фармацевтических композициях настоящего раскрытия. Дополнительные активные соединения могут быть также включены в композиции.

Терапевтические композиции, как правило, должны быть стерильными и стабильными в условиях производства и хранения. Композиция может быть составлена в виде раствора, микроэмульсии, липосомы или другой упорядоченной структуры, подходящей для высокой концентрации лекарственного средства. Носитель может представлять собой растворитель или дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль и жидкий полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, путем использования такого покрытия, как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсии и путем использования поверхностно-активных веществ. Во многих случаях будет предпочтительно включать изотонические средства, например сахара, многоатомные спирты, такие как маннит, сорбит, или хлорид натрия в композиции. Пролонгированное всасывание инъекционных композиций может быть осуществлено путем включения в композицию средства, которое задерживает всасывание, например, солей моностеарата и желатина.

Стерильные инъекционные растворы могут быть приготовлены введением активного соединения в требуемом количестве в соответствующий растворитель с одним или комбинацией перечисленных выше ингредиентов, как это требуется, с последующей стерилизацией микрофильтрацией. Как правило, дисперсии получают путем включения активного соединения в стерильный наполнитель, который содержит основную дисперсионную среду и требуемые другие ингредиенты из тех, которые перечислены выше. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных инъекционных растворов предпочтительные способы приготовления представляют собой вакуумную сушку и лиофилизацию, что приводит к получению порошка активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент из предварительно стерилизованного фильтрованием раствора.

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет зависеть от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, как правило, будет тем количеством композиции, которое дает терапевтический эффект. Как правило, из ста процентов это количество будет варьировать приблизительно от 0,01 процента до приблизительно девяносто девяти процентов активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 70 процентов, наиболее предпочтительно от приблизительно 1 до

приблизительно 30 процентов активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Режим дозирования регулируется для обеспечения оптимального желаемого ответа (например, терапевтического ответа). Например, может быть введен один болюс, несколько разделенных доз можно вводить в течение долгого времени или доза может быть пропорционально уменьшена или увеличена, как показано остротой терапевтической ситуации. Особенно выгодно составлять парентеральные композиции в единичной дозированной форме для простоты введения и однородности дозировки. Используемая в настоящем документе форма единицы дозирования относится к физически дискретным единицам, пригодным в качестве единичных доз для подлежащих лечению субъектов; каждая единица содержит заранее определенное количество активного соединения, рассчитанное производить желаемый терапевтический эффект, в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Спецификация для форм единиц дозирования согласно настоящему раскрытию диктуется и непосредственно зависит от (а) уникальных характеристик активного соединения и конкретного терапевтического эффекта, которого нужно достичь, и (b) ограничений, присущих в настоящей области техники приготовления такого активного соединения для лечения чувствительности у индивидуумов.

Для введения макроциклического пептида дозировка варьирует в диапазоне от приблизительно 0,0001 до 100 мг/кг и более, как правило, от 0,01 до 5 мг/кг массы тела хозяина. Например, дозировки могут составлять 0,3 мг/кг массы тела, 1 мг/кг массы тела, 3 мг/кг массы тела, 5 мг/кг массы тела или 10 мг/кг массы тела или быть в пределах 1-10 мг/кг. Иллюстративный режим лечения предусматривает введение один раз в день, два раза в неделю, три раза в неделю, еженедельно, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели, раз в месяц, раз в 3 месяца или раз в 3-6 месяцев. Предпочтительные режимы дозирования для макроциклического пептида согласно настоящему изобретению предусматривают 1 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела путем внутривенного введения с антителом, которое вводят с использованием одной из следующих схем введения: (I) каждые четыре недели в течение шести дозировок, затем каждые три месяца; (II) каждые три недели; (III) 3 мг/кг массы тела один раз с последующим 1 мг/кг массы тела один раз в три недели.

В некоторых способах два или более макроциклических пептида с различными специфичностями связывания вводят одновременно, в этом случае доза каждого вводимого соединения находится в пределах указанных диапазонов. Соединения, как

правило, вводят несколько раз. Интервалы между отдельными дозами могут составлять, например, неделю, месяц, три месяца или год. Интервалы могут также быть нерегулярными, как определяется посредством измерения содержания в крови макроциклического пептида к антигену-мишени в организме пациента. В некоторых способах дозировку доводят до достижения концентрации антител в плазме до приблизительно 1-1000 мкг/мл, а в некоторых способах - до приблизительно 25-300 мкг/мл.

Альтернативно, макроциклический пептид можно вводить в виде препарата с замедленным высвобождением, в случае чего требуется менее частое введение. Дозировка и частота варьируют в зависимости от периода полураспада макроциклического пептида в организме пациента. Дозировка и частота введения могут меняться в зависимости от того, представляет собой лечение профилактическое или терапевтическое. При профилактическом применении вводят относительно низкую дозировку с относительно редкими интервалами в течение длительного периода времени. Некоторые пациенты продолжают получать лечение в течение всех оставшейся жизни. При терапевтическом применении иногда требуются сравнительно высокие дозы через относительно короткие интервалы до уменьшения или прекращения прогрессирования заболевания и, предпочтительно, пока пациент показывает частичное или полное облегчение симптомов заболевания. После этого пациенту может вводить профилактический режим дозирования.

Фактические уровни дозирования активных ингредиентов в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению могут изменяться таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического ответа у конкретного пациента, композиции и способа введения, без токсического действия на пациента. Выбранный уровень дозирования будет зависеть от различных фармакокинетических факторов, включающих в себя активность используемых конкретных композиций согласно настоящему изобретению или их сложных эфиров, солей или амидов, пути введения, времени введения, скорости выведения используемого конкретного соединения, продолжительности лечения, других лекарственных средств, соединений и/или материалов, используемых в сочетании с конкретными используемыми композициями, возраста, пола, веса, состояния, общего состояния здоровья и предшествующей медицинской истории подвергаемого лечению пациента и других подобных факторов, хорошо известных в настоящей области медицины.

"Терапевтически эффективная доза" макроциклического пептида согласно настоящему раскрытию предпочтительно приводит к уменьшению выраженности симптомов заболевания, увеличению частоты и продолжительности бессимптомных периодов заболевания или предотвращению повреждения или потери трудоспособности в связи с заболеванием. Например, для лечения опухолей "терапевтически эффективная доза" предпочтительно ингибирует рост клеток или рост опухоли по меньшей мере приблизительно на 20%, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 40%, еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 60% и еще более предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 80%, по отношению к субъектам без лечения. Способность соединения ингибировать рост опухоли и/или ВИЧ может быть оценена на системе животной модели прогнозирования эффективности при опухолях человека или вирусной эффективности. Кроме того, это свойство композиции может быть оценено путем анализа способности соединения ингибировать, такое ингибирование *in vitro* с помощью анализов известно специалистам в настоящей области техники. Терапевтически эффективное количество терапевтического соединения может уменьшать размер опухоли, снижать вирусную нагрузку или иным образом облегчать симптомы у субъекта. Специалист в настоящей области техники будет способен определить такие количества на основании таких факторов, как размер субъекта, тяжесть симптомов у субъекта, а также от конкретного выбранного состава или способа введения.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрен фармацевтический набор частей, содержащий описанный в настоящем документе макроциклический пептид и антитело к CTLA-4. Набор также может дополнительно содержать инструкции для применения в лечении гиперпролиферативного заболевания (такого как описанная в настоящем документе злокачественная опухоль) и/или вирусного заболевания.

Композиция согласно настоящему изобретению может быть введена через один или нескольких путей введения с использованием одного или нескольких из множества способов, известных в настоящей области техники. Как будет понятно специалисту в настоящей области техники, путь и/или способ введения будет варьировать в зависимости от желаемых результатов. Предпочтительные пути введения для макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению включают в себя внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или

инфузии. Используемая в настоящем документе фраза "парентеральное введение" означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает в себя без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подэпидермисную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интрастернальную инъекцию и инфузию.

Альтернативно, макроциклический пептид согласно настоящему изобретению может быть введен непарентеральным путем, например, с помощью местного, эпидермального или слизистого пути введения, например, интраназально, перорально, вагинально, ректально, сублингвально или местно.

Активные соединения могут быть приготовлены с носителями, которые будут защищать соединение от быстрого высвобождения, например, как в случае состава с контролируемым высвобождением, включая в себя имплантаты, трансдермальные пластыри и микроинкапсулированные системы доставки. Могут быть использованы биоразлагаемые, биосовместимые полимеры, например, этиленвинилацетат, полиангидриды, полигликолевая кислота, коллаген, полимер ортоэфиров и полимер молочной кислоты. Многие способы приготовления таких препаратов запатентованы или в целом известны специалистам в настоящей области техники. Смотрите, например, Robinson, J.R., ed., *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, Inc., New York (1978).

Терапевтические композиции могут быть введены с медицинскими устройствами, известными в настоящей области техники. Например, согласно предпочтительному варианту осуществления терапевтическая композиция согласно настоящему раскрытию может быть введена с помощью безигольного подкожного инъекционного устройства, такого как устройства, раскрытые в патентах США № 5399163, 5383851, 5312335, 5064413, 4941880, 4790824 или 4596556. Примеры известных имплантатов и модулей, используемых в настоящем изобретении, включают в себя: патент США № 4487603, в котором раскрыта имплантируемая микроинфузионная помпа для распыления лекарства с контролируемой скоростью; патент США № 4486194, в котором раскрыто терапевтическое устройство для введения лекарства через кожу; патент США № 4447233, в котором раскрыта медицинская инфузионная помпа для доставки лекарства с точной скоростью инфузии; патент США № 4447224, в котором описано имплантируемое инфузионное устройство с переменным потоком для непрерывной

доставки лекарственных средств; патент США № 4439196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства с многокамерными отсеками; и патент США № 4475196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства. Эти патенты включены в настоящий документ посредством ссылки. Многие другие подобные имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в настоящей области техники.

Согласно некоторым вариантам осуществления макроциклические пептиды согласно настоящему раскрытию могут быть составлены, чтобы обеспечить надлежащее распределение *in vivo*. Например, гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) исключает многие высоко гидрофильные соединения. Чтобы гарантировать, что терапевтические соединения согласно настоящему раскрытию пересекут гематоэнцефалический барьер (при необходимости), они могут быть составлены, например, в липосомах. Для способов производства липосом, смотрите, например, патенты США № 4522811, 5374548 и 5399331. Липосомы могут содержать один или несколько фрагментов, которые селективно транспортируются в специфические клетки или органы, таким образом, повышая нацеленную доставку лекарственных средств (смотрите, например, Ranade, V.V., *J. Clin. Pharmacol.*, 29:685 (1989)). Иллюстративные направленно действующие фрагменты включают в себя фолат или биотин (смотрите, например, патент США № 5416016 Low с соавт.); маннозиды (Umezawa et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 153:1038 (1988)); макроциклические пептиды ((Bloeman, P.G. et al., *FEBS Lett.*, 357:140 (1995); Owais, M. et al., *Antimicrob. Agents Chemother.*, 39:180 (1995)); рецептор поверхностно-активного вещества белка А (Briscoe et al., *Am. J. Physiol.*, 1233:134 (1995)); p120 (Schreier et al., *J. Biol. Chem.*, 269:9090 (1994)); смотрите также Keinanen, K. et al., *FEBS Lett.*, 346:123 (1994); Killion, J.J. et al., *Immunomethods* 4:273 (1994).

Применения и способы настоящего изобретения.

Макроциклических пептиды, композиции и способы согласно настоящему изобретению характеризуются многочисленными применениями *in vitro* и *in vivo*, включающими в себя, например, обнаружение PD-L1 или усиление иммунного ответа путем блокады PD-L1. Например, эти молекулы могут быть введены в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или субъектов-людей, например, *in vivo*, для повышения иммунитета в различных ситуациях. Соответственно, согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ модификации иммунного ответа у субъекта, предусматривающий введение субъекту антитела или его антигенсвязывающей части согласно настоящему раскрытию таким образом, чтобы иммунный ответ у субъекта

модифицировался. Предпочтительно, ответ усиливается, стимулируется или активируется. В остальном, макроциклический пептид может характеризоваться связывающей и терапевтической активностью к яванским макакам, к мышам и/или к суркам.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" предусматривает включение человека и отличных от человека животных. Отличные от человека животные включает в себя всех позвоночных, например, млекопитающих и немлекопитающих, таких как не человекообразные приматы, овцы, собаки, кошки, коровы, лошади, куры, сурки, амфибии и рептилии, хотя предпочтительны млекопитающие, такие как не человекообразные приматы, овцы, собаки, кошки, коровы и лошади. Предпочтительные субъекты включают в себя пациентов-людей, нуждающихся в укреплении иммунного ответа. Эти способы особенно применимы для лечения пациентов-людей с нарушением, которое можно лечить путем усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа. Согласно конкретному варианту осуществления способы особенно применимы для воздействия на злокачественные клетки *in vivo*. Для достижения повышения антигенспецифического иммунитета, макроциклические пептиды могут быть введены вместе с представляющим интерес антигеном. Когда макроциклические пептиды к PD-L1 вводят вместе с другим средством, они могут быть введены в любом порядке или одновременно.

В настоящем раскрытии также предусмотрены способы обнаружения наличия антигена PD-L1 человека, сурка, яванского макака и/или мыши в образце или измерения количества антигена PD-L1 человека, сурка, яванского макака и/или мыши, предусматривающие контактирование образца и контрольного образца с эталонным моноклональным антителом или его антигенсвязывающим фрагментом, которое специфически связывается с PD-L1 человека, сурка, яванского макака и/или мыши, в условиях, которые позволяют образование комплекса между антителом или его частью и PD-L1 человека, сурка, яванского макака и/или мыши. Затем обнаруживается образование комплекса, причем разница образования комплекса между сравниваемым образцом и контрольным образцом указывает на наличие антигена PD-L1 человека, сурка, яванского макака и/или мыши в образце.

Учитывая специфическое связывание макроциклических пептидов согласно настоящему раскрытию с PD-L1, по сравнению с CD28, ICOS и CTLA-4, макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению могут быть использованы для специфического обнаружения экспрессии PD-L1 на поверхности

клеток и, кроме того, могут быть использованы для очистки PD-L1 с помощью иммуноаффинной очистки.

Злокачественная опухоль.

Блокада PD-1 макроциклическими пептидами может усиливать иммунный ответ на злокачественные клетки у пациента. Лиганд для PD-1, PD-L1, не экспрессируется в нормальных клетках человека, но в избытке встречается в различных злокачественных опухолях человека (Dong et al., *Nat. Med.*, 8:787-789 (2002)). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению проникающих в опухоль лимфоцитов, снижению опосредованной Т-клеточными рецепторами пролиферации и ускользанию от иммунологического надзора злокачественными клетками (Dong et al., *J. Mol. Med.*, 81:281-287 (2003); Blank et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 54:307-314 (2005); Konishi et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5094-5100 (2004)). Подавление иммунитета может быть отменено путем ингибирования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и эффект представляет собой добавочный, когда взаимодействие PD-1 с PD-L2 заблокировано (Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003)). В то время как предыдущие исследования показали, что пролиферация Т-клеток может быть восстановлена путем ингибирования взаимодействия PD-1 с PD-L1, не было никаких сообщений о прямом эффекте на рост злокачественной опухоли *in vivo* с помощью блокирования взаимодействия PD-1/PD-L1. Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрено лечение субъекта *in vivo* с использованием макроциклического пептида таким образом, что рост злокачественных опухолей ингибируется. Макроциклический пептид может быть использован отдельно для ингибирования роста злокачественных опухолей. Альтернативно, макроциклический пептид может быть использован в сочетании с другими иммуногенными средствами, стандартными способами лечения злокачественных опухолей или другими макроциклическими пептидами, как описано ниже.

Соответственно, согласно одному варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования роста опухолевых клеток у субъекта, предусматривающий введение субъекту терапевтически эффективного количества макроциклического пептида или его антигенсвязывающего участка.

Предпочтительные виды злокачественных опухолей, рост которых можно ингибировать с использованием макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению, включают в себя злокачественные опухоли, которые, как правило,

реагируют на иммунотерапию. Неограничивающие примеры предпочтительных злокачественных опухолей для лечения включают в себя меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), почечно-клеточную карциному (например, светло-клеточную карциному), злокачественную опухоль предстательной железы (например, гормоно-резистентную аденокарциному предстательной железы и кастрационно-резистентный рак предстательной железы), злокачественную опухоль молочной железы, колоректальный рак и рак легких (например, плоскоклеточный и неплоскоклеточный немелкоклеточный рак легких). Кроме того, настоящее раскрытие включает в себя устойчивые или рецидивирующие злокачественные опухоли, чей рост можно тормозить с использованием макроциклических пептидов согласно настоящему раскрытию.

Примеры других злокачественных опухолей, которые можно лечить с использованием способов согласно настоящему изобретению, включают в себя рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль желудка/кишечника, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль тонкой кишки, злокачественную опухоль эндокринной системы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль надпочечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль уретры, злокачественную опухоль пениса, хронический или острый лейкоз, включающий в себя острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли ангиогенеза, злокачественную опухоль оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, вызванные окружающей средой злокачественные опухоли, включающие в себя индуцированные асбестом, и комбинации

указанных видов злокачественных опухолей. Настоящее изобретение также применимо для лечения метастатических злокачественных опухолей, особенно метастатических злокачественных опухолей, которые экспрессируют PD-L1 (Iwai et al., *Int. Immunol.*, 17:133-144 (2005)).

При желании, макроциклические пептиды к PD-L1 могут быть комбинированы с иммуногенным средством, таким как злокачественные клетки, очищенные опухолевые антигены (включающие в себя рекомбинантные белки, пептиды и углеводные молекулы), клетки и клетки, трансфицированные с генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He et al., *J. Immunol.*, 173:4919-4928 (2004)). Неограничивающие примеры опухолевых вакцин, которые могут быть использованы, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигены MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназа, или опухолевые клетки, трансфицированные для экспрессии цитокина GM-CSF (обсуждается далее ниже).

Было показано, что в организме человека некоторые опухоли представляют собой иммуногенные, такие как меланомы. Предполагается, что за счет повышения порога активации Т-клеток путем блокады PD-L1, авторы настоящего изобретения могут ожидать активацию опухолевых ответов у хозяина.

PD-L1 блокада, вероятно, будет наиболее эффективной в сочетании с протоколом вакцинации. Были разработаны многие экспериментальные стратегии вакцинации против опухолей (смотрите Rosenberg, S., *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., *ASCO Educational Book Spring*: 300-302 (2000); Khayat, D., *ASCO Educational Book Spring*: 414-428 (2000); Foon, K., *ASCO Educational Book Spring*: 730-738 (2000); смотрите также Restifo, N. et al., *Cancer Vaccines*, Chapter 61, pp. 3023-3043, in DeVita, V. et al., eds., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fifth Edition (1997)). Согласно одной из этих стратегий вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных клеток опухоли. Было показано, что эти клеточные вакцины наиболее эффективны, когда опухолевые клетки трансдуцированы, чтобы экспрессировать GM-CSF. GM-CSF, как было показано, представляет собой мощный активатор презентации антигена для вакцинации опухоли (Dranoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 3539-3543 (1993)).

Изучение экспрессии генов и уровней экспрессии крупных генных структур в различных опухолях привело к определению так называемых опухолеспецифических антигенов (Rosenberg, S.A., *Immunity*, 10:281-287 (1999)). Во многих случаях эти опухолеспецифические антигены представляют собой антигены дифференцировки,

экспрессированные в опухолях и в клетке, из которой возникла опухоль, например, антигены меланоцитов gp100, антигена MAGE и Trp-2. Что еще более важно, может быть показано, что многие из этих антигенов представляют собой мишени опухолеспецифических Т-клеток, обнаруженных у хозяина. Блокада PD-L1 может быть использована в сочетании с набором рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессированных в опухоли, с целью получения иммунного ответа на эти белки. Эти белки, как правило, рассматриваются иммунной системой как собственные антигены и поэтому толерантны к ним. Опухолевый антиген может также включать в себя белок-теломеразу, который необходим для синтеза теломер хромосом и который экспрессируется более чем в 85% злокачественных опухолей человека и находится только в ограниченном числе соматических тканей (Kim, N. et al., *Science*, 266:2011-2013 (1994)). (Эти соматические ткани могут быть защищены от иммунной атаки различными способами). Опухолевый антиген может также представлять собой "неоантигены", экспрессированные в злокачественных клетках из-за соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или создают слитые белки между двумя несвязанными последовательностями (т.е. bcr-abl в филадельфийской хромосоме) или идиотип из В-клеточных опухолей.

Другие противоопухолевые вакцины могут включать в себя белки от вирусов, вовлеченных в злокачественные опухоли человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). Другая форма опухолеспецифического антигена, который может быть использован в сочетании с блокадой PD-L1, представляет собой очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные из самой ткани опухоли. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков из опухолевых клеток, и эти HSP высоко эффективны при доставке в антигенпрезентирующие клетки для вызова опухолевого иммунитета (Suot, R. et al., *Science*, 269:1585-1588 (1995); Tamura, Y. et al., *Science*, 278:117-120 (1997)).

Дендритные клетки (DC) представляют собой мощные антигенпрезентирующие клетки, которые могут быть использованы для запуска антигенспецифических ответов. DC могут быть произведены *ex vivo* и введены с различными белковыми и пептидными антигенами, а также опухолевыми клеточными экстрактами (Nestle, F. et al., *Nat. Med.*, 4:328-332 (1998)). DC могут быть также трансдуцированы генетическими средствами, чтобы экспрессировать эти опухолевые антигены. DC были также слиты непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler, A. et al., *Nat. Med.*, 6:332-336 (2000)). В качестве способа вакцинации иммунизация DC может быть

эффективной в сочетании с блокадой PD-L1, чтобы активировать более мощные противоопухолевые ответы.

Блокада PD-L1 может быть также объединена со стандартными способами лечения злокачественных опухолей. Блокада PD-L1 может быть эффективно объединена с химиотерапевтическими режимами. В этих случаях может быть возможным уменьшение дозы вводимого химиотерапевтического реагента (Mokyr, M. et al., *Cancer Res.*, 58:5301-5304 (1998)). Пример такой комбинации представляет собой макроциклический пептид в комбинации с декарбазином для лечения меланомы. Другой пример такой комбинации представляет собой макроциклический пептид в сочетании с интерлейкином-2 (IL-2) для лечения меланомы. Научное обоснование комбинированного применения блокады PD-L1 и химиотерапии заключается в том, что гибель клеток, которая представляет собой следствие цитотоксического действия большинства химиотерапевтических соединений, должна привести к повышенному содержанию опухолевого антигена в антигенпрезентирующем пути. Другие комбинированные способы лечения, которые могут приводить к синергии с блокадой PD-L1 через клеточную гибель, представляют собой излучение, хирургию и выключение эндокринной функции. Каждый из этих протоколов создает источник опухолевого антигена в хозяине. Ингибиторы ангиогенеза можно также комбинировать с блокадой PD-L1. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут поддерживать опухолевый антиген в хозяйских антигенпрезентирующих путях.

Блокирующие PD-L1 макроциклические пептиды могут быть также использованы в сочетании с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые направленно воздействуют на экспрессирующие рецепторы Fc-альфа или Fc-гамма эффекторные клетки на опухолевых клетках (смотрите, например, патенты США № 5922845 и 5837243). Биспецифические макроциклические пептиды могут быть использованы для нацеленного воздействия на два отдельных антигена. Например, биспецифические макроциклические пептиды к Fc-рецептору/к опухолевому антигену (например, Her-2/neu) были использованы для нацеленного воздействия макрофагами на сайты опухоли. Это нацеленное воздействие может более эффективно активировать опухолеспецифические ответы. Т-клеточное плечо этих реакций будет увеличено за счет использования блокады PD-L1. Альтернативно, антиген может быть доставлен непосредственно в DC с использованием биспецифических макроциклических пептидов, которые связываются с опухолевым антигеном и специфическим клеточным поверхностным маркером дендритных клеток.

Опухоли избегают иммунологического надзора с помощью большого разнообразия механизмов. Многие из этих механизмов могут быть преодолены путем инактивации белков, которые экспрессируются опухолями и которые представляют собой иммуносупрессивные. Они включают в себя среди прочих TGF-beta (Kehrl, J. et al., *J. Exp. Med.*, 163:1037-1050 (1986)), IL-10 (Howard, M. et al., *Immunology Today*, 13:198-200 (1992)) и Fas-лиганд (Hahne, M. et al., *Science*, 274:1363-1365 (1996)). Макроциклические пептиды к каждой из этих структур могут быть использованы в сочетании с анти-PD-L1, чтобы противодействовать эффектам иммуносупрессивных средств и полезных противоопухолевых иммунных ответов хозяина.

Другие макроциклические пептиды, которые могут быть использованы, чтобы активировать иммунный отклик хозяина, могут быть использованы в комбинации с анти-PD-L1. Они включают в себя молекулы на поверхности дендритных клеток, которые активируют функцию DC и презентацию антигена. Макроциклические пептиды к CD40 способны эффективно заменить Т-клеточную хелперную активность (Ridge, J. et al., *Nature*, 393:474-478 (1998)) и могут быть использованы в сочетании с антителами к PD-1 (Ito, N. et al., *Immunobiology*, 201(5):527-540 (2000)). Активация макроциклических пептидов к костимулирующим Т-клетки молекулам, таким как CTLA-4 (например, патент США № 5811097), OX-40 (Weinberg, A. et al., *Immunol.*, 164:2160-2169 (2000)), 4-1BB (Melero, I. et al., *Nat. Med.*, 3:682-685 (1997)) и ICOS (Hutloff, A. et al., *Nature*, 397:262-266 (1999)), может также предусматривать повышенные уровни активации Т-клеток.

Трансплантация костного мозга в настоящее время используется для лечения различных опухолей кроветворного происхождения. В то время как реакция трансплантат против хозяина представляет собой следствие такого лечения, может быть получен терапевтический эффект из реакций трансплантат против опухоли. Блокада PD-L1 может быть использована для повышения эффективности донорских привитых опухолеспецифических Т-клеток.

Существуют также несколько экспериментальных протоколов лечения, которые включают в себя активацию и расширение антигенспецифических Т-клеток *ex vivo* и адоптивный перенос этих клеток к реципиентам для воздействия антигенспецифическими Т-клетками против опухоли (Greenberg, R. et al., *Science*, 285:546-551 (1999)). Эти способы также могут быть использованы для активации Т-клеточных ответов на инфекционные патогены, такие как ЦМВ. Можно ожидать, что активация *ex vivo* в присутствии макроциклических пептидов увеличит частоту и активность адоптивно перенесенных Т-клеток.

Инфекционные заболевания

Другие способы согласно настоящему раскрытию используются для лечения пациентов, которые были подвержены воздействию определенных токсинов или болезнетворных микроорганизмов. Соответственно, согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекционного заболевания у субъекта, предусматривающий введение субъекту макроциклического пептида согласно настоящему изобретению или его антигенсвязывающей части, таким образом, что субъекта подвергают лечению от инфекционного заболевания. Предпочтительно, антитело представляет собой человеческий макроциклический пептид к человеческому PD-L1 (например, любой из описанных в настоящем документе макроциклических пептидов). Дополнительно или альтернативно, антитело может представлять собой химерное или гуманизированное антитело.

Подобно ее применению к опухолям, как обсуждалось выше, опосредованная антителами блокада PD-L1 может быть использована отдельно или в качестве вспомогательного лекарственного средства в сочетании с вакцинами, чтобы стимулировать иммунный ответ на патогены, токсины и аутоантигены. Примеры патогенов, для которых этот терапевтический подход может быть особенно применим, включают в себя патогенные микроорганизмы, для которых в настоящее время нет эффективной вакцины, или патогены, для которых обычные вакцины менее чем полностью эффективны. Они включают в себя без ограничения ВИЧ, гепатиты (А, В и С), грипп, герпес, лямблию, малярию (Butler, N.S. et al., *Nature Immunology*, 13:188-195 (2012); Nafalla, J.C.R., et al., *PLOS Pathogens* (February 2, 2012)), лейшманию, золотистый стафилококк, синегнойную палочку. Блокада PD-L1 особенно применима против установленных инфекций такими патогенами, как ВИЧ, который представляет измененные антигены в течение курса инфекций. Эти новые эпитопы распознаются как чужеродные в момент введения к человеческому PD-L1, таким образом, вызывая сильный ответ Т-клеток, которые не подавляются отрицательными сигналами через PD-L1.

Некоторые примеры вызывающих инфекции патогенных вирусов, излечимых способами согласно настоящему изобретению, включают в себя ВИЧ, гепатиты (А, В или С), вирус герпеса (например, VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II и ЦМВ, вирус Эпштейна-Барра), аденовирус, вирус гриппа, флавивирусы, эховирус, риновирус, вирус коксаки, коронавирусы, респираторно-синцитиальный вирус, вирус эпидемического паротита, ротавирус, вирус кори, вирус краснухи, парвовирус, вирус коровьей оспы, вирус HTLV,

вирус денге, вирус папилломы, вирус контагиозного моллюска, полиовируса, вирус бешенства, вирус JC и арбовирусный вирус энцефалита.

Некоторые примеры вызывающих инфекции патогенных бактерий, которые можно лечить с помощью способов согласно настоящему раскрытию, включают в себя хламидиоз, риккетсиозные бактерии, микобактерии, стафилококки, стрептококки, пневмококки, менингококки и гонококки, клебсиеллу, протей, серратию, *Pseudomonas*, легионеллу, бактерию дифтерии, сальмонеллу, микобактерии, бактерии холеры, столбняка, ботулизма, сибирской язвы, чумы, лептоспироза и болезни Лайма.

Некоторые примеры вызывающих инфекции патогенных грибов, излечимых способами согласно настоящему раскрытию, включают в себя *Candida* (*albicans*, *krusei*, *glabrata*, *tropicalis* и т.д.), *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* (*fumigatus*, *niger*, и т.д.), род муковых (*mucor*, *absidia*, *rhizopus*), *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Paracoccidioides Brasiliensis* *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*.

Некоторые примеры вызывающих инфекции патогенных паразитов, излечимых способами согласно настоящему раскрытию, включают в себя дизентерийную амёбу, *Balantidium coli*, *Naegleria fowleri*, *Acanthamoeba* sp., *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium* sp., *Pneumocystis carinii*, *Plasmodium vivax*, *Babesia microti*, *Trypanosoma brucei*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, *Toxoplasma gondii* и *Nippostrongylus brasiliensis*.

Во всех вышеуказанных способах блокада PD-L1 может быть объединена с другими формами иммунотерапии, такими как воздействие цитокинами (например, интерферонами, средствами, нацелено воздействующими на активность VEGF или VEGF-рецепторы, GM-CSF, G-CSF, IL-2) или терапия биспецифическими антителами, которые предусматривают расширенную презентацию опухолевых антигенов (смотрите, например, Holliger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993); Poljak, *Structure*, 2:1121-1123 (1994)).

Аутоиммунные реакции.

Макроциклические пептиды могут провоцировать и усиливать аутоиммунные ответы. Действительно, индукция противоопухолевых ответов с использованием клеточных опухолей и пептидных вакцин показывает, что многие противоопухолевые ответы включают в себя аутоиммунные реактивности (депигментация, наблюдаемая в модифицированной анти-CTLA-4 + GM-CSF меланоме B 16 у van Elsas с соавт., выше; депигментации у вакцинированных Trp-2 мышей (Overwijk, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:2982-2987 (1999)); аутоиммунный простатит, вызванный вакцинами опухолевых клеток TRAMP (Hurwitz, A., выше (2000)), вакцинация пептидными

антигенами меланомы и витилиго, наблюдаемые в клинических испытаниях (Rosenberg, S.A. et al., *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*, 19(1):81-84 (1996)).

Таким образом, можно считать, что с использованием анти-PD-L1 блокады в сочетании с различными аутобелками для того, чтобы разработать протоколы вакцинации для эффективного получения иммунного ответа против этих аутобелков для самостоятельного лечения заболевания. Например, болезнь Альцгеймера включает в себя нефизиологическое накопление пептида A.beta. в амилоидных отложениях в головном мозге; ответы антител против амилоида могут очистить эти отложения амилоида (Schenk et al., *Nature*, 400:173-177 (1999)).

Другие аутобелки также могут быть использованы в качестве мишеней, таких как IgE, для лечения аллергии и астмы, и TNF.alpha для ревматоидного артрита. Наконец, ответы антител на различные гормоны могут быть вызваны использованием макроциклов, раскрытых в настоящем документе. Нейтрализующие ответы антител на половые гормоны могут быть использованы для контрацепции. Нейтрализующие ответы антител на гормоны и другие растворимые факторы, которые необходимы для роста определенных опухолей, могут также рассматриваться как возможные мишени вакцинации.

Аналогичные способы, описанные выше для использования анти-PD-L1 макроциклов, могут быть использованы для индукции терапевтических аутоиммунных ответов для лечения пациентов, характеризующихся несоответствующим накоплением других аутоантигенов, таких как амилоидные отложения, включающие в себя A.beta. при болезни Альцгеймера, цитокины, такие как TNF.alpha., и IgE.

Вакцины

Макроциклические пептиды могут быть использованы, чтобы стимулировать антигенспецифические иммунные ответы на совместное введение макроцикла к PD-1 с представляющим интерес антигеном (например, вакциной). Соответственно, согласно другому аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ усиления иммунного ответа на антиген у субъекта, предусматривающий введение субъекту: (I) антигена и (II) макроцикла к PD-1 или его антигенсвязывающей части, таким образом, что иммунный ответ на антиген у субъекта усиливается. Антиген может представлять собой, например, опухолевый антиген, вирусный антиген, бактериальный антиген или антиген из патогенного микроорганизма. Неограничивающие примеры таких антигенов включают в себя те, которые обсуждались в предыдущих разделах, такие как опухолевые антигены

(или опухолевые вакцины), описанные выше, или антигены из вирусов, бактерий или других патогенов, описанных выше.

Подходящие способы введения композиций (например, макроциклические пептиды, мультиспецифические и биспецифические молекулы и иммуноконъюгаты) согласно настоящему раскрытию *in vivo* и *in vitro* хорошо известны в настоящей области техники и могут быть выбраны обычным специалистом. Например, композиции могут быть введены путем инъекции (например, внутривенной или подкожной). Приемлемые дозы используемых молекул будут зависеть от возраста и веса субъекта и концентрации и/или состава композиции.

Как было описано ранее, макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению могут быть введены совместно с одним или несколькими другими терапевтическими средствами, например, цитотоксическим средством, радиотоксичным средством или иммуносупрессивным средством. Пептид может быть связан со средством (таким как иммунокомплекс) или может быть введен отдельно от средства. В последнем случае (раздельное введение) пептид может быть введен до, после или одновременно со средством или может вводиться совместно с другими известными способами лечения, например, противораковой терапией, например, излучением. Такие терапевтические средства включают в себя, среди прочего, противоопухолевые средства, такие как доксорубин (адриамицин), цисплатин, блеомицин сульфат, кармустин, хлорамбуцил, декарбазин и циклофосфамид, гидроксимочевина, которые сами по себе представляют собой эффективные только при таком содержании, которое токсично или субтоксично для пациента. Цисплатин вводят внутривенно в количестве 100 мг/доза каждые четыре недели и адриамицин вводят внутривенно в количестве 60-75 мг/мл дозы один раз в 21 день. Совместное введение макроциклических пептидов или их антигенсвязывающих фрагментов согласно настоящему изобретению с химиотерапевтическими средствами обеспечивает два противораковых средства, которые действуют через разные механизмы, что приводит к цитотоксическому действию на опухолевые клетки человека. Такое совместное введение может решить проблемы, связанные с развитием устойчивости к лекарственным средствам или изменением антигенности опухолевых клеток, что позволит привести их к отсутствию реагирования с пептидами.

Также в объем настоящего изобретения входят наборы, содержащие композиции согласно настоящему раскрытию (например, макроциклические пептиды, биспецифические или мультиспецифические молекулы или иммуноконъюгаты) и

инструкции по применению. Набор может дополнительно содержать по меньшей мере один дополнительный реагент или один или несколько дополнительных макроциклических пептидов согласно настоящему раскрытию (например, человеческое антитело, характеризующееся дополнительной активностью, которое связывается с эпитопом в антигене PD-L1, отличным от макроцикла). Наборы, как правило, включают в себя этикетку, указывающую на предполагаемое использование содержимого набора. Термин этикетка включает в себя любую надпись или записанный материал, поставляемый или с набором, или который иным образом входит в комплект поставки набора.

Комбинационная терапия

Комбинация макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению с другим антагонистом PD-L1 и/или антагонистом CTLA-4 применима для усиления иммунного ответа против гиперпролиферативного заболевания путем блокады PD-L1 и CTLA-4. Например, эти молекулы могут быть введены в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или в субъектов-людей, например, *in vivo*, для повышения иммунитета в различных ситуациях. Соответственно, согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ модификации иммунного ответа у субъекта, предусматривающий введение субъекту комбинации антител или комбинации их антигенсвязывающих участков согласно настоящему раскрытию таким образом, что иммунный ответ у субъекта модифицируется. Предпочтительно, ответ усиливается, стимулируется или активируется. Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ изменения нежелательных явлений, связанных с лечением гиперпролиферативного заболевания с иммуностимулирующим терапевтическим средством, предусматривающий введение субъекту макроциклического пептида согласно настоящему изобретению и субтерапевтической дозы антитела к CTLA-4.

Блокада PD-L1 и CTLA-4 с помощью макроциклических пептидов может усиливать иммунный ответ на злокачественные клетки у пациента. Злокачественные опухоли, чей рост можно ингибировать с помощью макроциклических пептидов согласно настоящему раскрытию, включают в себя злокачественные опухоли, как правило, реагирующие на иммунотерапию. Типичные примеры злокачественных опухолей для лечения с помощью комбинированной терапии согласно настоящему изобретению включают в себя меланому (например, злокачественную метастатическую меланому), злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль предстательной

железы, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль толстой кишки и рак легких. Примеры других злокачественных заболеваний, которые можно лечить с использованием способов согласно настоящему изобретению, включают в себя рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль тонкой кишки, злокачественную опухоль эндокринной системы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль надпочечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль уретры, злокачественную опухоль пениса, хронический или острый лейкоз, включающий в себя острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли ангиогенеза, злокачественную опухоль оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, вызванные окружающей средой злокачественные опухоли, включающие в себя индуцированные асбестом, и комбинации указанных видов злокачественных опухолей. Настоящее изобретение также применимо для лечения метастатических злокачественных опухолей.

Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация терапевтических средств, содержащих по меньшей мере один обсуждаемый в настоящем документе макроциклический пептид, может вводиться одновременно в виде единой композиции в фармацевтически приемлемом носителе или одновременно в виде отдельных композиций, где каждое средство может быть введено последовательно. Например, антитело к CTLA-4 и макроциклический пептид согласно настоящему изобретению могут быть введены последовательно, например, антитело к CTLA-4 вводят первым, а макроциклический пептид – вторым или макроциклический пептид вводят первым, а вторым – антитело к CTLA-4. Кроме того, если более чем одну дозу комбинированной

терапии вводят последовательно, порядок последовательного введения может быть изменен или сохраняться в том же порядке в каждый момент времени введения, последовательные введения могут комбинироваться с одновременными введениями или любыми их комбинациями. Например, первое введение комбинации антитела к CTLA-4 и макроциклического пептида может быть одновременным, второе введение может быть последовательным с первым антителом к CTLA-4 и вторым макроциклическим пептидом и третье введение может быть последовательным с первым макроциклическим пептидом и вторым антителом к CTLA-4 и т.д. Другая репрезентативная схема дозирования может включать в себя первое введение, которое представляет собой последовательное с первым макроциклическим пептидом и вторым антителом к CTLA-4, а последующие введения могут быть одновременными.

При желании, комбинация макроциклического пептида и средства к CTLA-4 может быть дополнительно объединена с иммуногенным средством, таким как злокачественные клетки, очищенные опухолевые антигены (включающие в себя рекомбинантные белки, пептиды и углеводные молекулы), клетки и клетки, трансфицированные с генами, кодирующими иммуностимулирующие цитокины (He et al., *J. Immunol.*, 173:4919-4928 (2004)). Неограничивающие примеры опухолевых вакцин, которые могут быть использованы, включают в себя пептиды антигенов меланомы, такие как пептиды gp100, антигенов MAGE, Trp-2, MART1 и/или тирозиназы, или опухолевые клетки, трансфицированные, чтобы экспрессировать цитокиновые GM-CSF (обсуждается далее ниже).

Комбинированная блокада макроциклическим пептидом PD-L1 и CTLA-4 может быть дополнительно объединена с протоколом вакцинации. Были разработаны многие экспериментальные стратегии вакцинации против опухолей (смотрите Rosenberg, S., *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C., *ASCO Educational Book Spring*: 300-302 (2000); Khayat, D., *ASCO Educational Book Spring*: 414-428 (2000); Foon, K., *ASCO Educational Book Spring*: 730-738 (2000); смотрите также Restifo et al., *Cancer Vaccines*, Chapter 61, pp. 3023-3043 in DeVita et al., eds., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fifth Edition (1997)). Согласно одной из этих стратегий вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что эти клеточные вакцины наиболее эффективны, когда опухолевые клетки трансдуцируют, чтобы экспрессировать GM-CSF. GM-CSF, как было показано, представляет собой сильнодействующий активатор презентации

антигена для опухолевой вакцинации (Dranoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:3539-3543 (1993)).

Изучение экспрессии генов и уровней экспрессии крупных генных структур в различных опухолях привело к определению так называемых опухолеспецифических антигенов (Rosenberg, S.A., *Immunity*, 10:281-287 (1999)). Во многих случаях эти опухолеспецифические антигены представляют собой антигены дифференцировки, экспрессированные в опухолях и в клетке, из которой возникла опухоль, например, антигены меланоцитов gp100, антигены MAGE и Trp-2. Что еще более важно, может быть показано, что многие из этих антигенов представляют собой мишени опухолеспецифических Т-клеток, обнаруженных у хозяина. Согласно некоторым вариантам осуществления комбинированная блокада макроциклического пептида PD-L1 и CTLA-4 с использованием описанных в настоящем документе композиций антитела может быть использована в сочетании с набором рекомбинантных белков и/или пептидов, экспрессированных в опухоли, с целью получения иммунного ответа на эти белки. Эти белки, как правило, рассматриваются иммунной системой как собственные антигены и поэтому толерантны к ним. Опухолевый антиген может также включать в себя белок-теломеразу, который необходим для синтеза теломер хромосом и который экспрессируется более чем в 85% злокачественных опухолей человека и находится только в ограниченном числе соматических тканей (Kim, N. et al., *Science*, 266:2011-2013 (1994)). (Эти соматические ткани могут быть защищены от иммунной атаки различными способами). Опухолевый антиген может также представлять собой "неоантигены", экспрессированные в злокачественных клетках из-за соматических мутаций, которые изменяют белковую последовательность или создают слитые белки между двумя несвязанными последовательностями (т.е., bcr-abl в филадельфийской хромосоме) или идиотип из В-клеточных опухолей.

Другие противоопухолевые вакцины могут включать в себя белки от вирусов, вовлеченных в злокачественные опухоли человека, таких как вирусы папилломы человека (HPV), вирусы гепатита (HBV и HCV) и вирус герпеса саркомы Капоши (KHSV). Другая форма опухолеспецифического антигена, который может быть использован в сочетании с блокадой макроциклическими пептидами PD-L1, представляет собой очищенные белки теплового шока (HSP), выделенные из самой ткани опухоли. Эти белки теплового шока содержат фрагменты белков из опухолевых клеток, и эти HSP высоко эффективны при доставке в антигенпрезентирующие клетки

для вызова опухолевого иммунитета (Suot, R. et al., *Science*, 269:1585-1588 (1995); Tamura, Y. et al., *Science*, 278:117-120 (1997)).

Дендритные клетки (DC) представляют собой мощные антигенпрезентирующие клетки, которые могут быть использованы для запуска антигенспецифических ответов. DC могут быть произведены *ex vivo* и введены с различными белковыми и пептидными антигенами, а также опухолевыми клеточными экстрактами (Nestle, F. et al., *Nat. Med.*, 4:328-332 (1998)). DC могут быть также трансдуцированы генетическими средствами, чтобы экспрессировать эти опухолевые антигены. DC были также слиты непосредственно с опухолевыми клетками для целей иммунизации (Kugler, A. et al., *Nat. Med.*, 6:332-336 (2000)). В качестве способа вакцинации иммунизация DC может быть эффективной в сочетании с комбинированной блокадой макроциклическим пептидом к PD-L1 и блокадой CTLA-4, чтобы активировать более мощные противоопухолевые ответы.

Комбинированная блокада макроциклическим пептидом к PD-L1 и блокада CTLA-4 может быть дополнительно объединена со стандартными способами лечения злокачественных опухолей. Например, комбинированная блокада макроциклическим пептидом и CTLA-4 может быть эффективно объединена с химиотерапевтическими режимами. В этих случаях, как это наблюдается с комбинацией макроциклического пептида и средства к CTLA-4, может быть возможным уменьшение дозы другого химиотерапевтического реагента, вводимого с комбинацией согласно настоящему раскрытию (Mokyr, M. et al., *Cancer Res.*, 58:5301-5304 (1998)). Пример такой комбинации представляет собой комбинацию макроциклического пептида и средства к CTLA-4 в дополнительной комбинации с декарбазином для лечения меланомы. Другой пример такой комбинации макроциклического пептида и средства к CTLA-4 представляет собой дополнительную комбинацию с интерлейкином-2 (IL-2) для лечения меланомы. Научное обоснование комбинированного применения блокады макроциклическим пептидом PD-L1 и CTLA-4 с химиотерапией заключается в том, что гибель клеток, которая представляет собой следствие цитотоксического действия большинства химиотерапевтических соединений, должна приводить к повышенному содержанию опухолевого антигена в антигенпрезентирующем пути. Другие комбинированные способы лечения, которые могут приводить к синергии с комбинированной блокадой макроциклического пептида к PD-L1 и CTLA-4 через клеточную гибель, представляют собой излучение, хирургию и выключение эндокринной функции. Каждый из этих протоколов создает источник опухолевого

антигена в хозяине. Ингибиторы ангиогенеза можно также комбинировать с комбинированной блокадой PD-L1 и CTLA-4. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут представлять собой источник опухолевого антигена в хозяйских антигенпрезентирующих путях.

Комбинация блокирующих средств PD-L1 и CTLA-4 может быть также использована в сочетании с биспецифическими макроциклическими пептидами, которые направленно воздействуют на экспрессирующие рецепторы Fc-альфа или Fc-гамма эффекторные клетки на опухолевых клетках (смотрите, например, патенты США № 5922845 и 5837243). Биспецифические макроциклические пептиды могут быть использованы для нацеленного воздействия на два отдельных антигена. Например, биспецифические макроциклические пептиды к Fc-рецепторам/к опухолевым антигенам (например, Her-2/neu) были использованы для нацеленного воздействия макрофагами на сайты опухоли. Это нацеленное воздействие может более эффективно активировать опухолеспецифические ответы. Т-клеточное плечо этих реакций будет увеличено за счет использования комбинированной блокады PD-L1 и CTLA-4. Альтернативно, антиген может быть доставлен непосредственно в DC с использованием биспецифических макроциклических пептидов, которые связываются с опухолевым антигеном и специфическим клеточным поверхностным маркером дендритных клеток.

В другом примере комбинация макроциклического пептида и средства к CTLA-4 может быть использована в сочетании с противоопухолевыми макроциклическими средствами, такими как RITUXAN® (ритуксимаб), HERCEPTIN® (трастузумаб), BEXXAR® (тозитумаб), ZEVALIN® (ибритумаб), CAMPATH® (алемтузумаб), Lymphocide (эпратузумаб), AVASTIN® (бевацизумаб) и TARCEVA® (эрлотиниб) и т.п. В качестве примера и без желания быть связанными какой-либо теорией лечение антителом к злокачественной опухоли или конъюгированным с токсином антителом к злокачественной опухоли может привести к гибели клеток злокачественной опухоли (например, опухолевых клеток), которые будут усиливать иммунный ответ, опосредованный CTLA-4 или PD-L1. Согласно иллюстративному варианту осуществления лечение гиперпролиферативного заболевания (например, злокачественной опухоли) может включать в себя антитело к злокачественной опухоли в комбинации с макроциклическим пептидом и средством к CTLA-4, одновременно или последовательно, или любой их комбинации, которая может усиливать противоопухолевые иммунные ответы хозяином.

Опухоли избегают иммунологического надзора с помощью большого разнообразия механизмов. Многие из этих механизмов могут быть преодолены путем инактивации белков, которые экспрессируются опухолями и которые представляют собой иммуносупрессивные. Они включают в себя среди прочих TGF-бета (Kehrl, J. et al., *J. Exp. Med.*, 163:1037-1050 (1986)), IL-10 (Howard, M. et al., *Immunology Today*, 13:198-200 (1992)) и Fas-лиганд (Hahne, M. et al., *Science*, 274:1363-1365 (1996)). В другом примере антитела к каждой из этих структур могут быть дополнительно объединены с комбинацией макроциклического пептида и средства к CTLA-4, чтобы противодействовать эффектам иммуносупрессивных средств и полезных противоопухолевых иммунных ответов хозяина.

Другие макроциклические пептиды, которые могут быть использованы, чтобы активировать иммунный отклик хозяина, могут быть использованы в комбинации с макроциклическим пептидом согласно настоящему изобретению. Они включают в себя молекулы на поверхности дендритных клеток, которые активируют функцию DC и презентацию антигена. Макроциклические пептиды к CD40 способны эффективно заменить Т-клеточную хелперную активность (Ridge, J. et al., *Nature*, 393:474-478 (1998)) и могут быть использованы в сочетании с макроциклическими пептидами согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в сочетании с анти-CTLA-4 (Ito, N. et al., *Immunobiology*, 201(5):527-540 (2000)). Активация макроциклических пептидов к костимулирующим Т-клетки молекулам, таким как OX-40 (Weinberg, A. et al., *Immunol.*, 164:2160-2169 (2000)), 4-1BB (Melerio, I. et al., *Nat. Med.*, 3:682-685 (1997)) и ICOS (Hutloff, A. et al., *Nature*, 397:262-266 (1999)) может также предусматривать повышенные уровни активации Т-клеток.

Трансплантация костного мозга в настоящее время используется для лечения различных опухолей кроветворного происхождения. В то время как реакция трансплантат против хозяина представляет собой следствие такого лечения, может быть получен терапевтический эффект из реакций трансплантат против опухоли. Макроциклический пептид согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с блокадой CTLA-4 может быть использован для повышения эффективности донорских привитых опухолеспецифических Т-клеток.

Существуют также несколько экспериментальных протоколов лечения, которые включают в себя активацию и расширение антигенспецифических Т-клеток *ex vivo* и адоптивный перенос этих клеток к реципиентам для воздействия антигенспецифическими Т-клетками против опухоли (Greenberg, R. et al., *Science*,

285:546-551 (1999)). Эти способы также могут быть использованы для активации Т-клеточных ответов на инфекционные патогены, такие как ЦМВ. Можно ожидать, что активация *ex vivo* в присутствии макроциклического пептида согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с антагонистом к CTLA-4, увеличит частоту и активность адоптивно перенесенных Т-клеток.

Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ изменения неблагоприятного явления, связанного с лечением гиперпролиферативного заболевания с иммуностимулирующим средством, предусматривающий введение макроциклического пептида согласно настоящему изобретению в комбинации с субтерапевтической дозой антитела к CTLA-4 субъекту. Например, способы согласно настоящему изобретению предусматривают способ снижения заболеваемости индуцированного иммуностимулирующим терапевтическим антителом колита или диареи путем введения невоссасывающегося стероида пациенту. Поскольку любой пациент, который получит иммуностимулирующее терапевтическое антитело, будет подвержен риску развития колита или диареи, вызванной таким лечением, вся эта популяция пациентов подходит для терапии в соответствии со способами согласно настоящему изобретению. Хотя стероиды были введены для лечения воспалительного заболевания кишечника (IBD) и предотвращения обострений IBD, они не были использованы для предотвращения (снижения частоты) IBD у пациентов, у которых не была диагностирована IBD. Значительные побочные эффекты, связанные со стероидами, даже невоссасывающимися стероидами, характеризуются рекомендуемым профилактическим применением.

Согласно другим вариантам осуществления макроциклический пептид согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с блокадой CTLA-4, может быть дополнительно объединен с использованием любого невоссасывающегося стероида. Используемый в настоящем документе термин "невсасывающийся стероид" представляет собой глюкокортикоид, который проявляет обширный пресистемный метаболизм такой, что после метаболизма в печени, биодоступность стероида становится низкой, т.е. менее чем приблизительно 20%. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения невоссасывающийся стероид представляет собой будесонид. Будесонид представляет собой локально действующий глюкокортикостероид, который интенсивно метаболизируется, главным образом, в печени, после перорального введения. ENTOCORT® EC (Astra-Zeneca) представляет собой pH-зависимый и зависимый от времени пероральный состав будесонида, разработанный с целью

оптимизации доставки лекарственного средства к подвздошной кишке и к толстой кишке. ENTOCORT® ЕС одобрен в США для лечения болезни Крона от легкой до умеренной степени с вовлечением подвздошной кишки и/или восходящей кишки. Обычная пероральная доза ENTOCORT® ЕС для лечения болезни Крона составляет от 6 до 9 мг/день. ENTOCORT® ЕК высвобождается в кишечнике, прежде чем всасывается и сохраняется в слизистой кишечника. После того, как он проходит через слизистую кишечника ткань-мишень, ENTOCORT® ЕС интенсивно метаболизируется системой цитохрома Р450 в печени до метаболитов с незначительной глюкокортикоидной активностью. Таким образом, биодоступность его низкая (приблизительно 10%). Низкая биодоступность будесонида приводит к улучшенному терапевтическому отношению, по сравнению с другими глюкокортикоидами с менее обширным пресистемным метаболизмом. Будесонид приводит к меньшему количеству неблагоприятных явлений, включающих в себя меньшую гипоталамо-гипофизарную супрессию, чем системно-действующие кортикостероиды. Тем не менее, продолжительное введение ENTOCORT® ЕС может привести к системным эффектам глюкокортикоидов, таких как гиперкортицизм и подавление функции надпочечников. Смотрите *Physicians' Desk Reference Supplement*, 58th Edition, 608-610 (2004).

Согласно дополнительным вариантам осуществления комбинация блокады PD-L1 и CTLA-4 (т.е. иммуностимулирующие терапевтические макроциклические пептиды к PD-L1 и к CTLA-4) в сочетании с невсасываемым стероидом могут быть дополнительно объединены с салицилатом. Салицилаты включают в себя средства 5-ASA, такие как, например: сульфасалазин (AZULFIDINE®, Pharmacia & Upjohn); олсалазин (DIPENTUM®, Pharmacia & Upjohn); балсалазид (COLAZAL®, Salix Pharmaceuticals, Inc.) и месаламин (ASACOL®, Procter & Gamble Pharmaceuticals; PENTASA®, Shire US; CANASA®, Axcan Scandipharm, Inc.; ROWASA®, Solvay).

Дозировка и состав.

Подходящий пептид формулы I или, более конкретно, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть введен пациентам для лечения сахарного диабета и других связанных с ним заболеваний как одно соединение или в смеси с приемлемым носителем в виде фармацевтических составов. Специалисты в настоящей области техники лечения сахарного диабета могут легко определить дозу и путь введения соединения нуждающимся в таком лечении млекопитающим, включающим в себя человека. Путь введения может включать в себя без ограничения пероральное, интраоральное, ректальное, трансдермальное, буккальное, интраназальное,

легочное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, сублингвальное, внутрикишечное, интраокулярное, внутривенное или кишечное введение. Соединение составляют в соответствии с путем введения на основании приемлемой фармацевтической практики (Fingl et al., in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 1, p. 1 (1975); *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)).

Описанные в настоящем документе фармацевтически приемлемые пептидные композиции могут быть введены в различных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы (каждая из которых включает в себя составы с замедленным высвобождением или с запланированным по времени высвобождением), пилюли, порошки, гранулы, эликсиры, гели *in situ*, микросферы, кристаллические комплексы, липосомы, микроэмульсии, настойки, суспензии, сиропы, аэрозоли и эмульсии. Описанные в настоящем документе композиции могут быть также введены в пероральной, внутривенной (болюсной или инфузионной), внутривентриальной, подкожной, трансдермальной или внутримышечной форме, все используемые лекарственные формы хорошо известны специалистам в настоящей области фармацевтики. Композиции могут быть введены отдельно, но, как правило, их вводят с фармацевтическим носителем, выбранным на основе избранного пути введения и стандартной фармацевтической практики.

Режим дозирования для описанных в настоящем документе композиций будет конечно, варьировать в зависимости от известных факторов, таких как фармакодинамические характеристики конкретного средства и его режима и пути введения; вида, возраста, пола, состояния здоровья, состояния и веса реципиента; природы и степени симптомов; вида сопутствующего лечения; частоты лечения; пути введения, функции почек и печени пациента и желаемого эффекта. Врач или ветеринар может определить и прописать эффективное количество лекарственного средства, необходимого для предупреждения, борьбы или остановки прогрессирования патологического состояния.

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет варьировать от приблизительно 0,001 до 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг массы тела в день и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,6 до 20 мг/кг/день. При внутривенном введении суточная доза активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет находиться в диапазоне от 0,001 нг до

100,0 нг в минуту/кг массы тела в течение инфузии с постоянной скоростью. Такую постоянную внутривенную инфузию может быть предпочтительно вводить со скоростью от 0,01 нг до 50 нг в минуту на кг массы тела и наиболее предпочтительно от 0,01 нг до 10,0 мг в минуту на кг массы тела. Описанные в настоящем документе композиции могут быть введены в виде одной суточной дозы или общая суточная доза может быть введена в виде отдельных доз два, три или четыре раза в день. Описанные в настоящем документе композиции могут быть также введены с помощью состава-депо, что сделает возможным замедленное высвобождение лекарственного средства в течение дней/недель/месяцев по желанию.

Описанные в настоящем документе композиции могут быть введены в интраназальной форме посредством местного применения подходящих интраназальных наполнителей или трансдермальных маршрутов с использованием трансдермальных кожных пластырей. При введении в форме трансдермальной системы доставки введение дозы будет, конечно, непрерывным, а не прерывистым на протяжении режима дозирования.

Композицию, как правило, вводят в смеси с подходящими фармацевтическими разбавителями, вспомогательными веществами или носителями (вместе называемыми в настоящем документе фармацевтические носители), выбранными в отношении предполагаемой формы введения, то есть, пероральные таблетки, капсулы, эликсиры, аэрозоли, полученные с или без пропеллента и сиропов, и в соответствии с обычной фармацевтической практикой.

Например, для перорального введения в виде таблетки или капсулы активный компонент лекарственного средства может быть объединен с пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым, инертным носителем, таким как без ограничения лактоза, крахмал, сахароза, глюкоза, метилцеллюлоза, стеарат магния, дикальций фосфат, сульфат кальция, маннит, сорбит; для перорального введения в жидкой форме пероральные лекарственные компоненты могут быть объединены с любым пероральным, нетоксичным, фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как без ограничения этанол, глицерин и вода. Кроме того, при желании или необходимости подходящие связующие, смазки, разрыхлители и красители также могут быть включены в смесь. Подходящие связующие вещества включают в себя без ограничения крахмал, желатин, природные сахара, такие как без ограничения глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза,

полиэтиленгликоль и воски. Смазочные вещества, используемые в этих лекарственных формах, включают в себя олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия и хлорид натрия. Разрыхлители включают в себя без ограничения крахмал, метилцеллюлозу, агар, бентонит и ксантановую камедь.

Описанные в настоящем документе композиции могут быть также введены в форме смешанных мицеллярных или липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные везикулы, большие однослойные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины. Могут быть добавлены усилители проницаемости для повышения всасываемости лекарственных средств.

Поскольку известно, что пролекарства повышают многочисленные желательные качества фармацевтических препаратов (например, растворимость, биодоступность, производство и т.д.), описанные в настоящем документе соединения могут быть доставлены в форме пролекарств. Таким образом, описанный в настоящем документе объект изобретения охватывает пролекарства заявленных в настоящем изобретении соединений, способы их доставки и содержащие их же композиции.

Описанные в настоящем документе композиции также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве нацеленно воздействующих носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать в себя поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтилспартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный остатками пальмитоила. Кроме того, описанные в настоящем документе композиции могут быть объединены с классом биоразлагаемых полимеров, применимых для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, полигликолевой кислотой, сополимером полимолочной и полигликолевой кислоты, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацеталями, полидигидропиранами, полицианоцилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей.

Пригодные для введения лекарственные формы (фармацевтические составы) могут содержать от приблизительно 0,01 миллиграмма до приблизительно 500 мг активного ингредиента на дозированную единицу. В этих фармацевтических композициях активный ингредиент будет, как правило, присутствовать в количестве приблизительно 0,5-95 % по массе в расчете на общую массу композиции.

Желатиновые капсулы могут содержать активный ингредиент и порошкообразные носители, такие как лактозу, крахмал, производное целлюлозы, стеарат магния и стеариновую кислоту. Подобные разбавители могут быть использованы для получения прессованных таблеток. Как таблетки, так и капсулы могут быть изготовлены в виде продуктов с замедленным высвобождением для обеспечения непрерывного высвобождения лекарства в течение периода в несколько часов. Прессованные таблетки могут быть покрыты сахаром или пленкой, чтобы замаскировать неприятный вкус и защитить таблетку от атмосферы, или покрыты энтеросолюбивой оболочкой для селективного разрушения в желудочно-кишечном тракте.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут содержать красители и ароматизаторы, чтобы повысить положительное отношение пациента.

В общем, вода, подходящее масло, солевой раствор, водный раствор декстрозы (глюкозы) и растворы родственных сахаров и гликолей, таких как пропиленгликоль или полиэтиленгликоли, представляют собой подходящие носители для парентеральных растворов. Раствор для парентерального введения, предпочтительно, содержит водорастворимую соль активного ингредиента, подходящие стабилизирующие средства и, если необходимо, буферные вещества. Антиокислительные средства, такие как бисульфит натрия, сульфит натрия или аскорбиновая кислота, либо отдельно, либо в комбинации, представляют собой подходящие стабилизирующие средства. Также используют лимонную кислоту и ее соли и натрий ЭДТА. Кроме того, парентеральные растворы могут содержать консерванты, такие как хлорид бензалкония, метил- или пропилпарабен и хлорбутанол.

Подходящие фармацевтические носители описаны в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Edition, Mack Publishing Company (1995), стандартном тексте ссылки в настоящей области.

Репрезентативные применимые фармацевтические лекарственные формы для введения описанных в настоящем документе соединений могут быть проиллюстрированы следующим образом:

Капсулы

Большое количество унифицированных капсул можно получить путем заполнения стандартных твердых желатиновых капсул из двух частей порошкообразным активным ингредиентом в количестве 100 мг, лактозой в количестве 150 мг, целлюлозой в количестве 50 мг и стеаратом магния в количестве 6 мг.

Мягкие желатиновые капсулы

Смесь активного ингредиента в расщепляемом масле, таком как соевое масло, хлопковое масло или оливковое масло, может быть получена и введена с помощью насоса вытесняющего действия в желатин с образованием мягких желатиновых капсул, содержащих 100 мг активного ингредиента. Капсулы следует промыть и высушить.

Таблетки

Таблетки могут быть получены традиционными способами таким образом, что единица дозирования, например, представляет собой 100 мг активного ингредиента, 0,2 мг коллоидного диоксида кремния, 5 мг стеарата магния, 275 мг микрокристаллической целлюлозы, 11 мг крахмала и 98,8 мг лактозы. Могут быть нанесены соответствующие покрытия для повышения вкусовой привлекательности или задержки всасывания.

Инъекционные лекарственные формы

Инъецируемый состав описанной в настоящем документе пептидной композиции может требовать или не требовать использования вспомогательных веществ, таких как те, которые были допущены к применению в клинической практике регулирующими органами. Эти вспомогательные вещества включают в себя без ограничения растворители и соразтворители, солюбилизующие средства, эмульгаторы или загустители, хелатирующие средства, антиоксиданты и восстановители, антимикробные консерванты, буферы и регулирующие pH средства, объемобразующие средства, защитные средства и средства, поддерживающие изотоничность и специальные добавки. Инъецируемый состав должен быть стерильным, без пирогенов, а в случае растворов, свободным от твердых частиц.

Парентеральная композиция, пригодная для введения путем инъекции, может быть получена путем перемешивания, например, 1,5% по весу активного ингредиента в фармацевтически приемлемом буфере, который может или может не содержать соразтворитель или другое вспомогательное вещество. Раствор должен быть приготовлен изотонически с хлоридом натрия и простерилизован.

Суспензия

Водную суспензию можно приготовить для перорального и/или парентерального введения, таким образом, что, например, каждые 5 мл содержат 100 мг тонкоизмельченного активного ингредиента, 20 мг натрий-карбоксиметилцеллюлозы, 5 мг бензоата натрия, 1,0 г раствора сорбитола, U.S.P. и 0,025 мл ванилина или другого приемлемого ароматизатора.

Биоразлагаемые микрочастицы

Парентеральная композиция с замедленным высвобождением, пригодная для введения путем инъекции, может быть получена, например, путем растворения подходящего биоразлагаемого полимера в растворителе, добавления к полимерному раствору активного средства для включения и удаления растворителя из матрицы, тем самым образуя матрицу полимера с активным средством, распределенным по всей матрице.

Синтез пептидов

Макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в настоящей области техники, например, они могут быть синтезированы химическим путем, рекомбинантно в бесклеточной системе, рекомбинантно в пределах клетки или могут быть выделены из биологического источника. Химический синтез макроциклического пептида согласно настоящему изобретению может быть проведен с использованием различных известных в настоящей области способов, включающих в себя ступенчатый твердофазный синтез, полусинтез через конформационно-обусловленное повторное лигирование пептидных фрагментов, ферментативного лигирования клонированных или синтетических пептидных сегментов, а также химического лигирования. Предпочтительный способ синтеза описанных в настоящем документе макроциклических пептидов и их аналогов представляет собой химический синтез с использованием различных твердофазных методик, такие как методики, описанные в Chan, W.C. et al., eds., *Fmoc Solid Phase Synthesis*, Oxford University Press, Oxford (2000); Barany, G. et al., *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 2: «Special Methods in Peptide Synthesis, Part A», pp. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York (1980) и в Stewart, J.M. et al., *Solid-Phase Peptide Synthesis*, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984). Предпочтительная стратегия основана на использовании группы Fmoc (9-флуоренилметилоксикарбонил) для временной защиты α -аминогруппы в сочетании с использованием трет-бутильной группы для временной защиты боковых цепей аминокислот (см., например, Atherton, E. et al., «The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group», in *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 9: «Special Methods in Peptide Synthesis, Part C», pp. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987).

Пептиды могут быть синтезированы постадийно на нерастворимой полимерной подложке (также называемой «смолой»), начиная с C-конца пептида. Синтез начинается с присоединения C-концевой аминокислоты пептида к смоле посредством образования

амидной или сложноэфирной связи. Это делает возможным высвобождение в конечном итоге полученного пептида в виде С-концевого амида или карбоновой кислоты, соответственно.

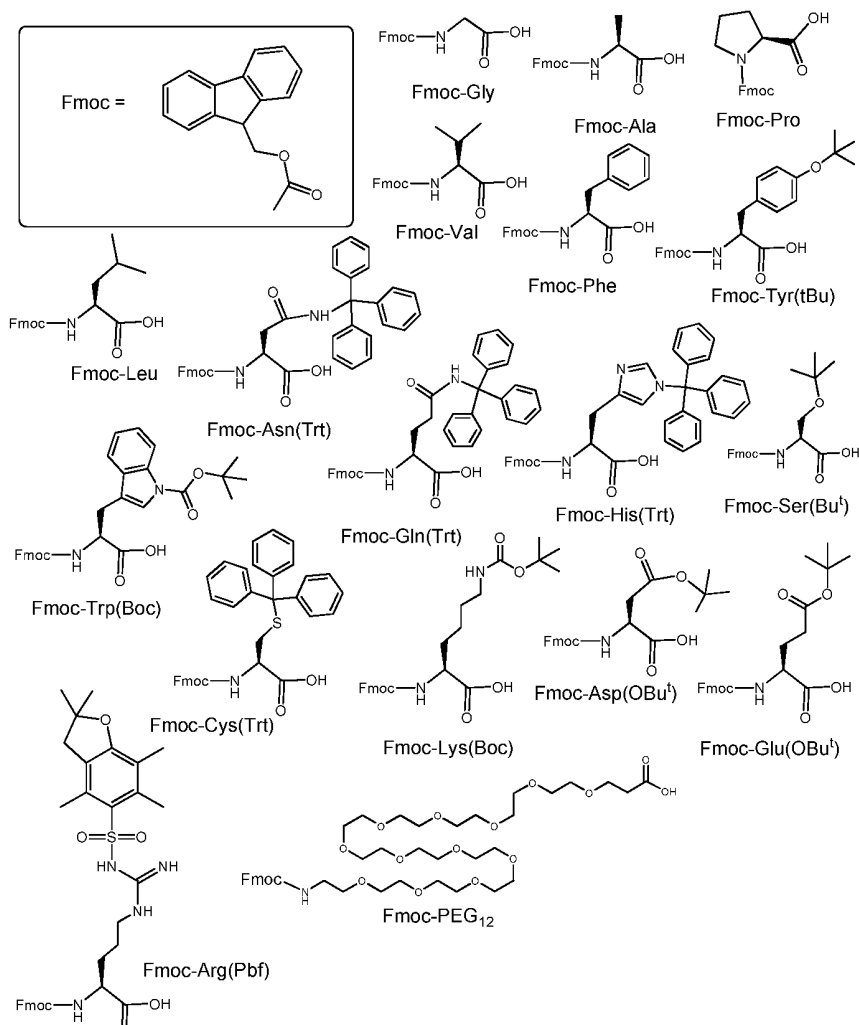
Требуется, чтобы С-концевая аминокислота и все другие используемые в синтезе аминокислоты содержали свои α -аминогруппы и функциональные боковые цепей (при наличии) защищенными различным образом так, чтобы α -амино-защитная группа могла быть селективно удалена в процессе синтеза. Присоединение аминокислоты выполняется посредством активации ее карбоксильной группы в виде активного сложного эфира и ее реакции с лишенной защиты α -аминогруппой N-концевой аминокислоты, прикрепленной к смоле. Последовательность удаления защиты с α -аминогруппы и присоединения повторяют до тех пор, пока не будет собрана полная последовательность пептида. Затем, пептид отщепляют от смолы с одновременным удалением защитных групп с функциональных боковых цепей, как правило, в присутствии соответствующих акцепторов, чтобы ограничить побочные реакции. Полученный пептид окончательно очищают с помощью обращенно-фазной HPLC.

В синтезе пептидил-смол, необходимых в качестве предшественников конечных пептидов, используют коммерчески доступные сшитые полистироловые полимерные смолы (Novabiochem, San Diego, CA; Applied Biosystems, Foster City, CA). Предпочтительные твердые подложки для С-концевых карбоксаминов представляют собой: 4-(2',4'-диметоксифенил-*Fmoc*-аминометил)феноксиацетил-*para*-метил-бензгидриламино-смола (амидная MBHA-смола Rink); смола 9-*Fmoc*-аминоксантен-3-илокси-Merrifield (амидная смола Sieber); смола 4-(9-*Fmoc*)аминометил-3,5-диметоксифеноксидвалериламинометил-Merrifield (смола PAL). Присоединение первой к последующим аминокислотам может быть осуществлено с использованием активных сложных эфиров *HOBT*, 6-*Cl-HOBT* или *HOAt*, полученных из *DIC/HOBT*, *HBTU/HOBT*, *ВОР*, *РуВОР*, или из *DIC/6-Cl-HOBT*, *НСТU*, *DIC/HOAt* или *НАТУ*, соответственно. Предпочтительные твердые носители для защищенных пептидных фрагментов представляют собой: 2-хлортритилхлоридную смола и смола 9-*Fmoc*-аминоксантен-3-илокси-Merrifield (амидную смола Sieber). Нанесение первой аминокислоты на 2-хлортритилхлоридную смола лучше всего достигается путем осуществления взаимодействия *Fmoc*-защищенной аминокислоты со смолой в дихлорметане и *DI EA*. При необходимости, с целью облегчить растворение аминокислоты, может быть добавлено небольшое количество *DMF*.

Синтез описанных в настоящем документе пептидных аналогов может быть осуществлен с использованием одноканального или многоканального синтезатора пептидов, такого как синтезатор CEM Liberty Microwave или синтезатор Prelude (6 каналов) или Symphony (12 каналов) производства Protein Technologies, Inc.

Применимые Fmoc-производные аминокислот показаны ниже.

Примеры ортогонально защищенных аминокислот, используемых в твердофазном синтезе

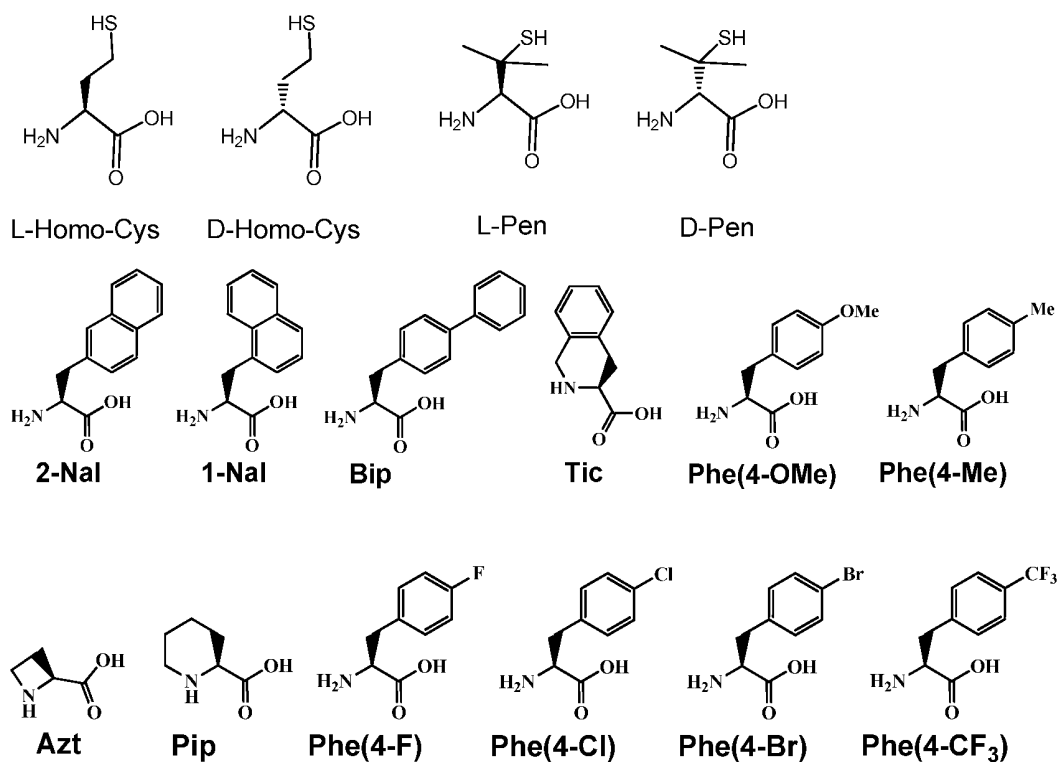


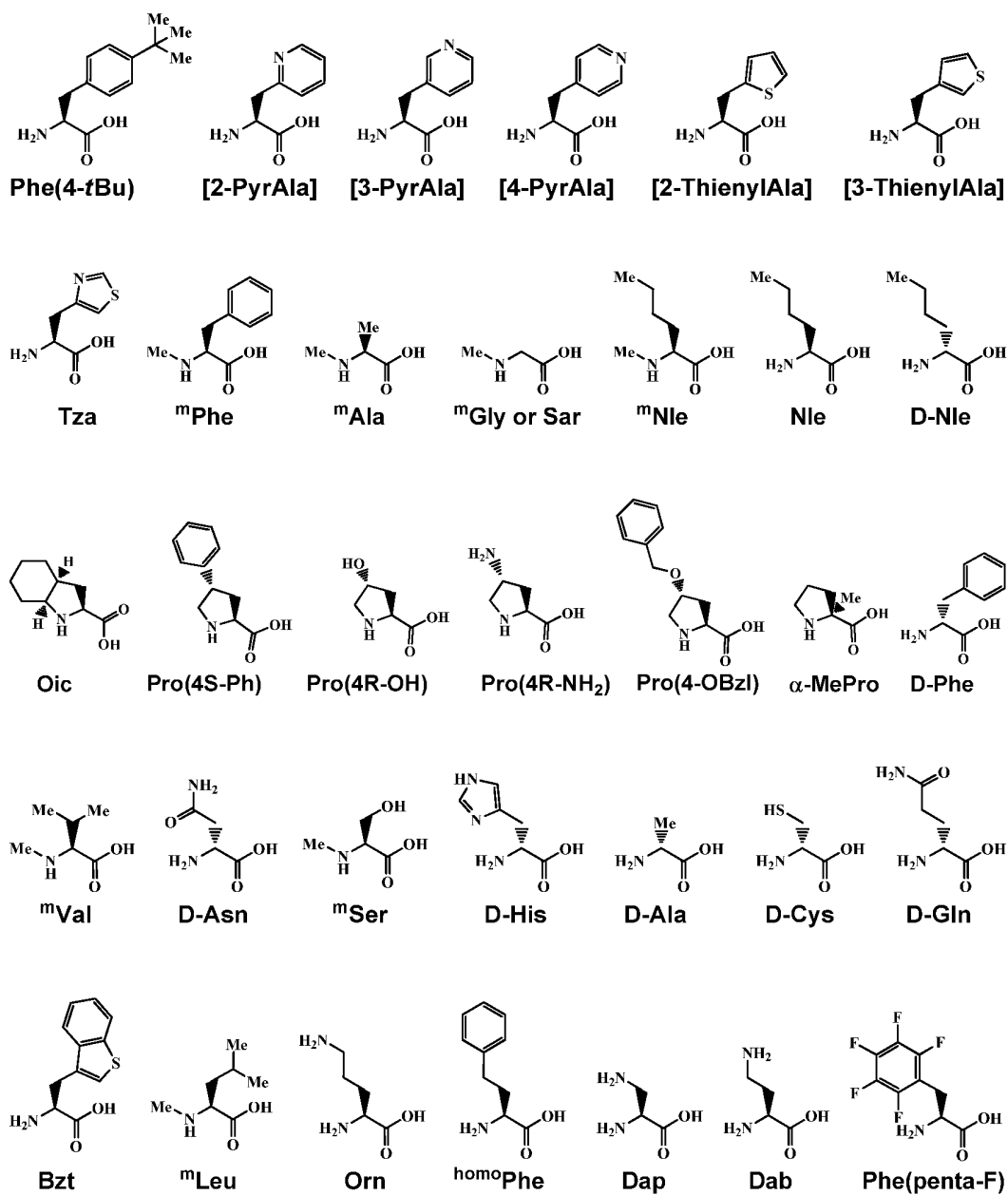
Предшественники пептидил-смолы для соответствующих пептидов могут быть расщеплены и лишены защиты с использованием любой стандартной методики (см., например, King, D.S. et al., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 36:255-266 (1990)). Целевой способ заключается в использовании в качестве акцепторов TFA в присутствии воды и TIS. Как правило, пептидил-смолу перемешивают в TFA/вода/TIS (94:3:3, объемное

соотношение; 1 мл на 100 мг пептидил-смола) в течение 2 - 6 ч при комнатной температуре. Оработанную смолу затем отфильтровывают, а TFA раствор концентрируют или сушат в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный пептид либо осаждают, либо промывают Et₂O и повторно растворяют непосредственно в DMSO или 50% водном растворе уксусной кислоты для очистки методом препаративной HPLC.

Пептиды с требуемой чистотой могут быть получены путем очистки с использованием препаративной HPLC, например, на жидкостном хроматографе Waters Model 4000 или Shimadzu Model LC-8A. Раствор неочищенного пептида наносят на колонку YMC S5 ODS (20 × 100 мм) и элюируют линейным градиентом MeCN в воде, забуференным 0,1% TFA, при скорости потока 14 - 20 мл/мин с контролем выходящего потока по УФ-поглощению при 220 нм. Структуры очищенных пептидов могут быть подтверждены методом MS-анализа с ионизацией электростатическим распылением.

Перечень не встречающихся в природе аминокислот, ссылка на которые содержится в настоящем документе, представлен ниже.





Следующие сокращения используются в примерах и в других частях настоящего документа:

Ph = фенил

Vn = бензил

i-Bu = изобутил

i-Pr = изопропил

Me = метил

Et = этил
Pr = н-пропил
Bu = н-бутил
t-Bu = трет-бутил
Trt = тритил
TMS = триметилсилил
TIS = триизопропилсилан
Et₂O = диэтиловый эфир
HOAc или AcOH = уксусная кислота
MeCN или AcCN = ацетонитрил
DMF = N,N-диметилформамид
EtOAc = этилацетат
THF = тетрагидрофуран
TFA = трифторуксусная кислота
TFE = α,α,α-трифторэтанол
Et₂NH = диэтиламин
NMM = N-метилморфолин
NMP = N-метилпирролидон
DCM = дихлорметан
TEA = триэтиламин
мин = минута(ы)
ч = час(ы)
л = литр
мл = миллилитр
мкл = микролитр
г = грамм(ы)
мг = миллиграмм(ы)
моль = моль(и)
ммоль = миллимоль(и)
мэкв = миллиэквивалент
к.т. = комнатная температура
нас. = насыщенный
водн. = водный
т.пл. = температура плавления

реагент ВОР = бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония
гексафторфосфат (реагент Кастро)

реагент РуВОР = бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония
гексафторфосфат

НВТУ = 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат

НАТУ = О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат

НСТУ = 2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония
гексафторфосфат

ТЗР = 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-триоксид

DMAP = 4-(диметиламино)пиридин

DIEA = диизопропилэтиламин

Fmoc или FMOC = флуоренилметилоксикарбонил

Woc или WOC = *tert*-бутилоксикарбонил

НОВТ или НОВТ · Н₂О = 1-гидроксибензотриазолгидрат

Cl-НОВт = 6-хлорбензотриазол

НОАТ = 1-гидрокси-7-азабензотриазол

HPLC = высокоэффективная жидкостная хроматография

LC/MS = высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

MS = масс-спектрометрия

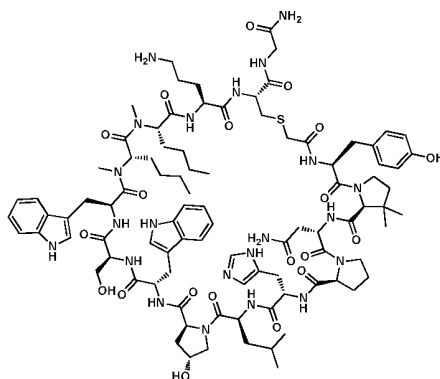
NMR = ядерный магнитный резонанс

п/к = подкожный

в/б = внутрибрюшинный

Примеры

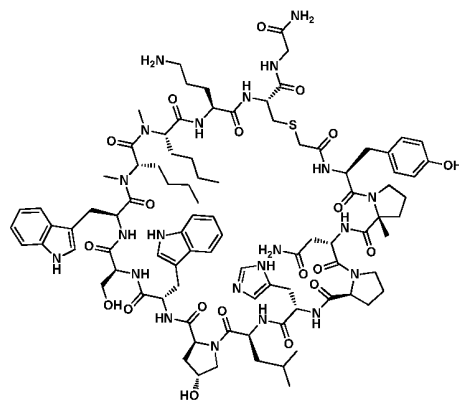
Получение соединения согласно примеру 1240



Соединение согласно примеру 1240 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Методика А присоединения вручную», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 955,0 (M+2H).
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 954,7 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 954,4849(M+2H; Обнаружено: 954,4816 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1241



Соединение согласно примеру 1241 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно

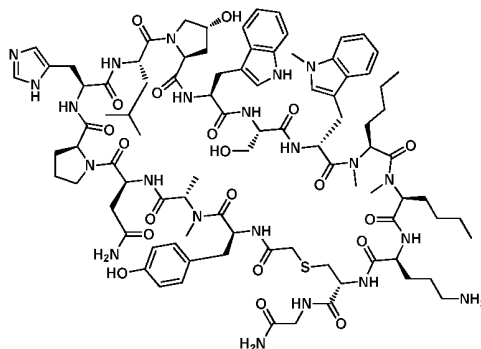
примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Методика А присоединения вручную», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 947,8 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 948,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 947,4771(M+2H); Обнаружено: 947,4755 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1244

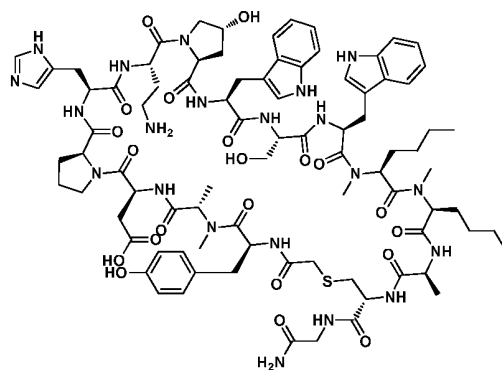


Соединение согласно примеру 1244 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного

присоединения к вторичному амину», «Методика А присоединения вручную», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 942,0 (M+2H).
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 942,0 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 941,4771(M+2H); Обнаружено: 941,4757 (M+2H)

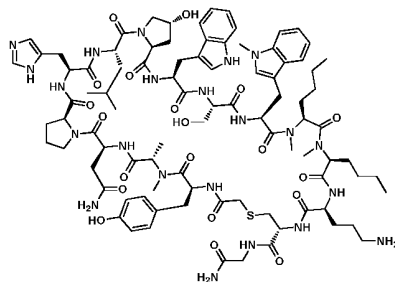
Получение соединения согласно примеру 1245



Соединение согласно примеру 1245 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude С: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude С: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude С: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude С: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоруксусной кислоты «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 90%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 907,3 (M+2H).
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 907,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1246



Соединение согласно примеру 1246 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude C: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude C: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude C: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude C: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоруксусной кислоты «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили

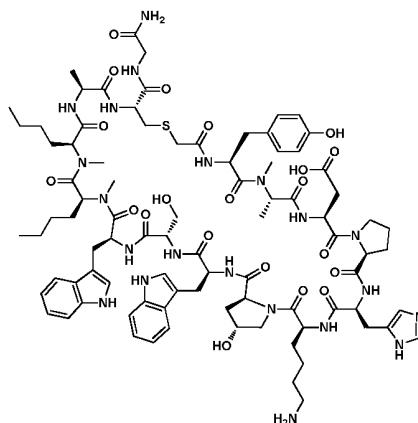
методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 941,9 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 942,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 941,4771(M+2H); Обнаружено: 941,4755(M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1247



Соединение согласно примеру 1247 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude C: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude C: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude C: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude C: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоруксусной кислоты «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

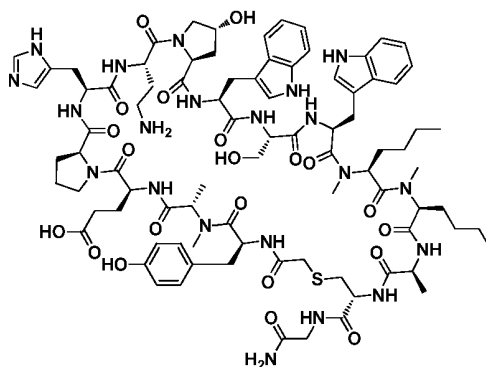
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 921,1 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 921,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 920,9456(M+2H); Обнаружено: 920,9436(M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1248



Соединение согласно примеру 1248 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude C: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude C: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude C: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude C: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоркусовой кислоты «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

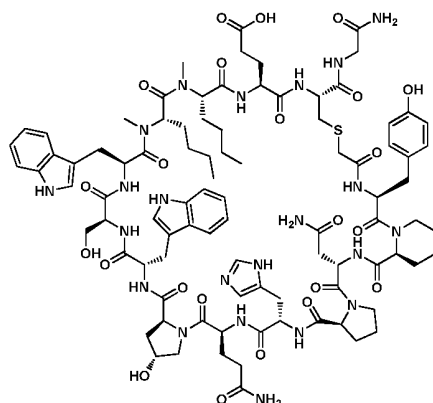
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 914,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 914,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 913,9378(M+2H); Обнаружено: 913,9372(M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1250



Соединение согласно примеру 1250 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

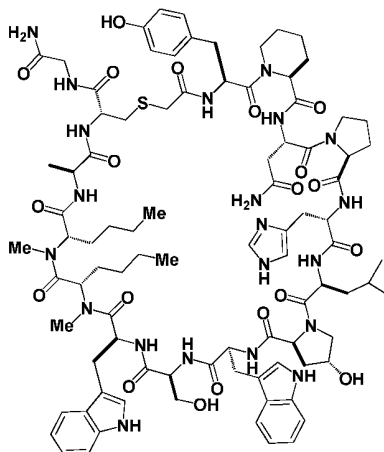
Подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 962,7 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,10 мин; ESI-MS(+) m/z 962,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 962,4460(M+2H); Обнаружено: 962,4459(M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1251



Соединение согласно примеру 1251 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

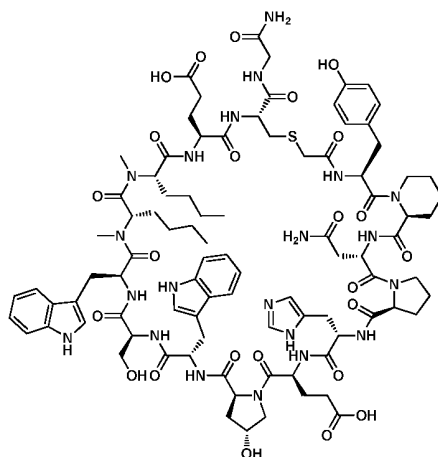
Подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 926,4 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,10 мин; ESI-MS(+) m/z 926,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 925,9560(M+2H); Обнаружено: 925,9548(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1252



Соединение согласно примеру 1252 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0002, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Методика одностадийного присоединения», «Способ СЕМ А: Методика двухстадийного присоединения», «Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм;

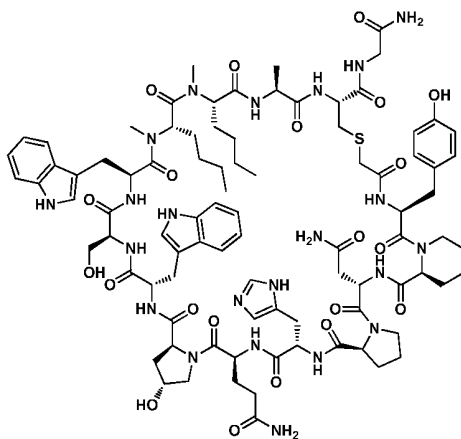
Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 963,1 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,08 мин; ESI-MS(+) m/z 963,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 962,9380(M+2H); Обнаружено: 962,9370(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1255



Соединение согласно примеру 1255 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

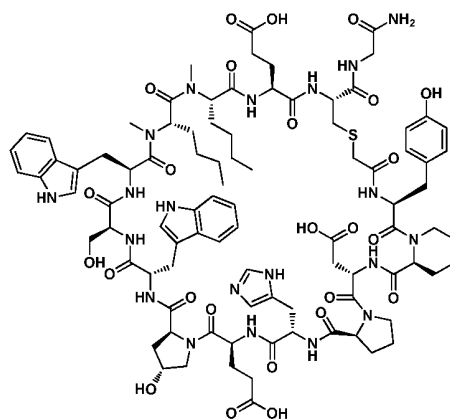
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 933,6 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,25 мин; ESI-MS(+) m/z 933,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:: Рассчитано: 933,4419(M+2H); Обнаружено: 933,4432(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1256



Соединение согласно примеру 1256 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

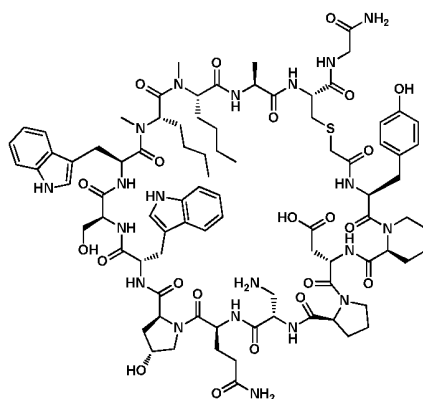
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 963,6 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,98 мин; ESI-MS(+) m/z 963,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 963,4300(M+2H); Обнаружено: 963,4295(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1257



Соединение согласно примеру 1257 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

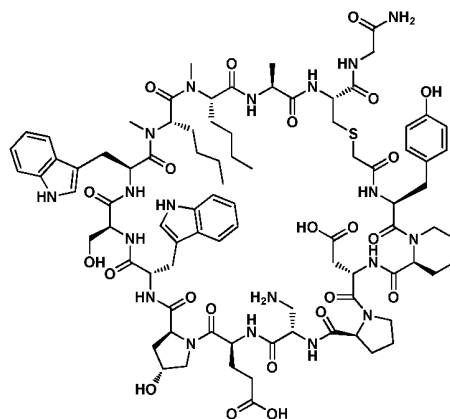
Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 908,6 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 908,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 908,4298(M+2H); Обнаружено: 908,4283(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1258



Соединение согласно примеру 1258 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

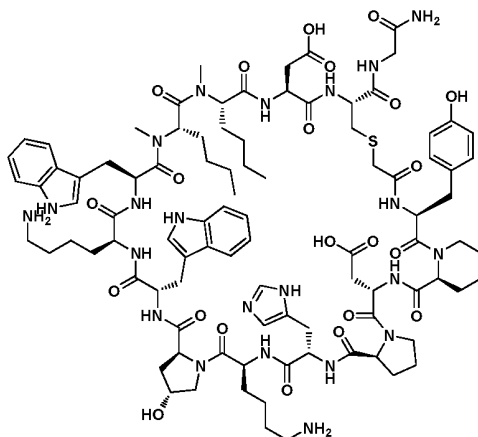
Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 909,0 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 909,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 908,9218(M+2H); Обнаружено: 908,9206(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1259



Соединение согласно примеру 1259 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

Подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

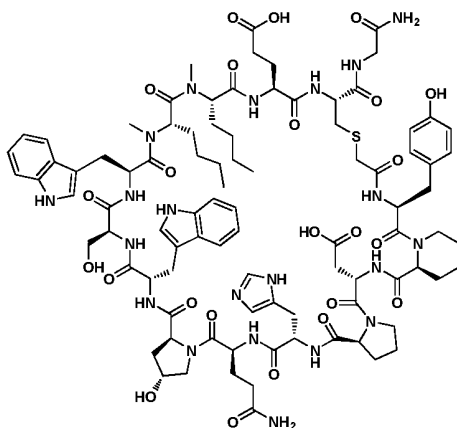
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 976,7 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,15 мин; ESI-MS(+) m/z 976,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 976,4798(M+2H); Обнаружено: 976,4781(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1260



Соединение согласно примеру 1260 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0002, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Методика одностадийного присоединения», «Способ СЕМ А: Методика двухстадийного присоединения», «Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин.

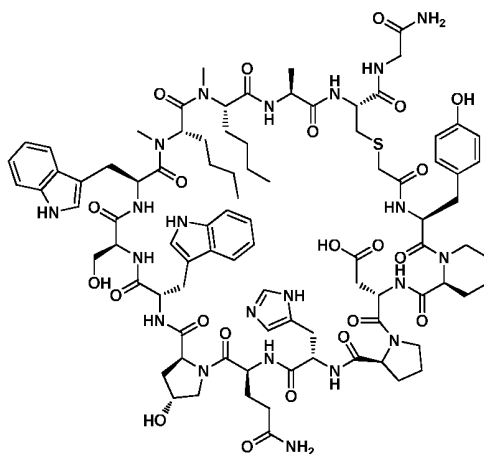
Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 963,2 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,05 мин; ESI-MS(+) m/z 962,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 962,9380(M+2H); Обнаружено: 962,9367(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1261



Соединение согласно примеру 1261 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0002, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Методика одностадийного присоединения», «Способ СЕМ А: Методика двухстадийного присоединения», «Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм;

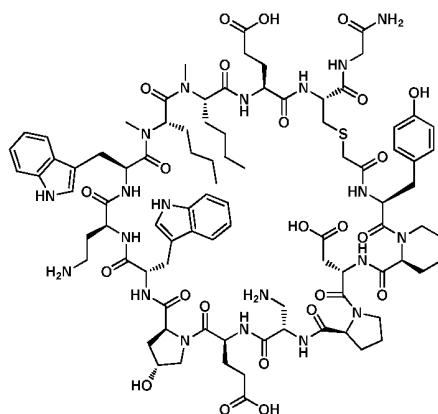
Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 934,1 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,02 мин; ESI-MS(+) m/z 934,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 933,9352(M+2H); Обнаружено: 933,9344(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1262



Соединение согласно примеру 1262 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ D полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

Подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65%

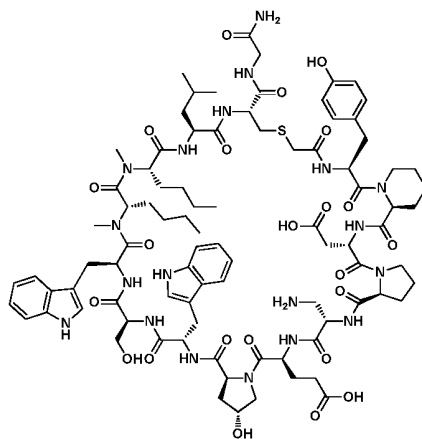
В течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 944,8 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z 945,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4404(M+2H); Обнаружено: 944,4388(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1272



Соединение согласно примеру 1272 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude C: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude C: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude C: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude C: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоруксусной кислоты «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации»

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм;

Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом

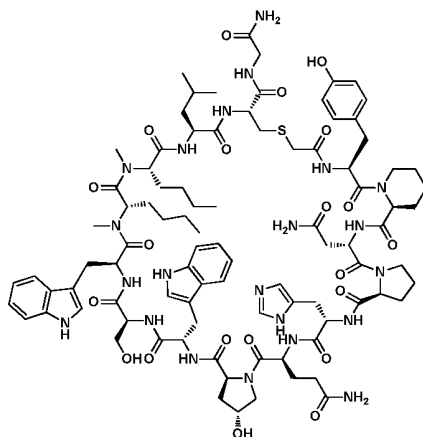
упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 930,4 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 930,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 929,9453(M+2H); Обнаружено: 929,9429(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1273

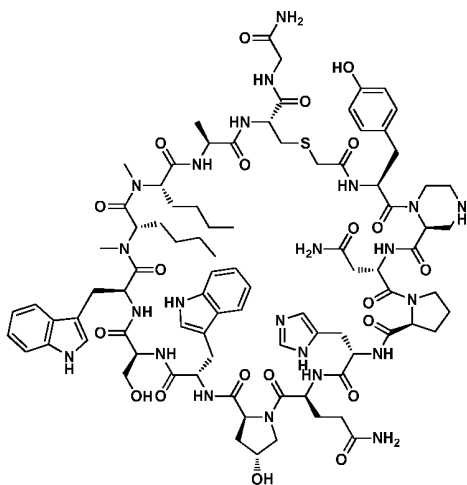


Соединение согласно примеру 1273 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude C: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude C: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude C: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude C: Методика заключительной промывки», Методика В присоединения хлоруксусной кислоты «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 954,8 (M+2H).
 Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 954,8 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 954,4667(M+2H); Обнаружено: 954,4644(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1275

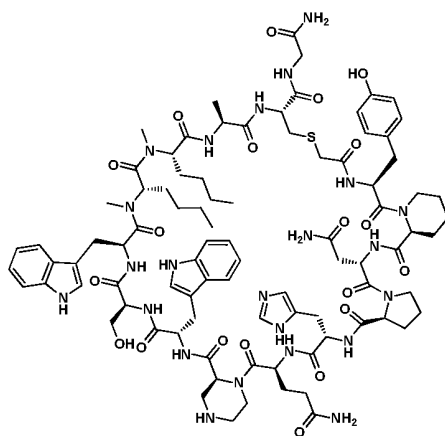


Соединение согласно примеру 1275 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к

вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного экипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 0,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 934,4 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 934,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1276

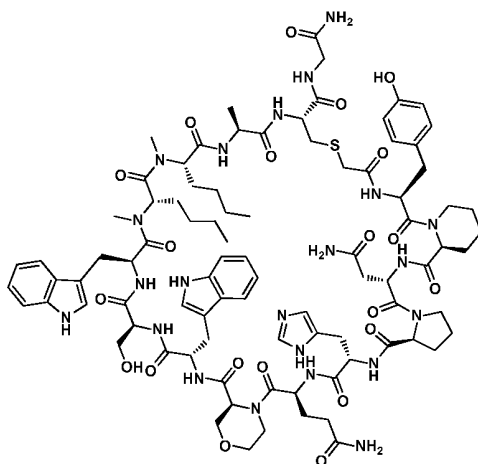


Соединение согласно примеру 1276 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление

процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного экипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 933,7 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,02 мин; ESI-MS(+) m/z 933,4 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 932,9512(M+2H); Обнаружено: 932,9524(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1277



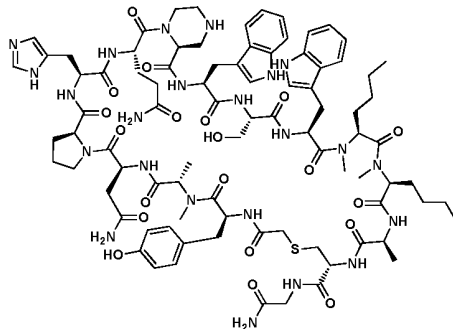
Соединение согласно примеру 1277 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 933,9 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z 933,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 933,4432(M+2H); Обнаружено: 933,4416(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1278



Соединение согласно примеру 1278 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

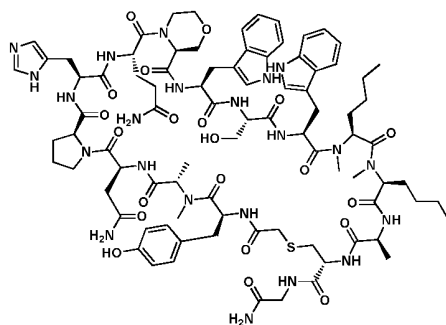
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 920,3 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 920,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 919,9434(M+2H); Обнаружено: 919,9422(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1279



Соединение согласно примеру 1279 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

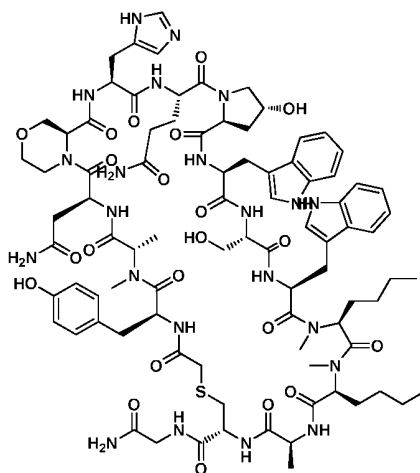
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 921,0 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 920,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 920,4354(M+2H); Обнаружено: 920,4340(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1280



Соединение согласно примеру 1280 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

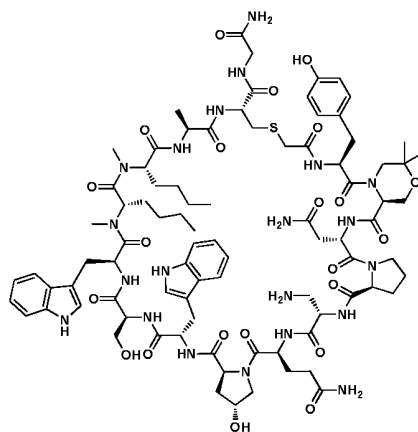
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 929,0 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 928,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 928,4329(M+2H); Обнаружено: 928,4324(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1281



Соединение согласно примеру 1281 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

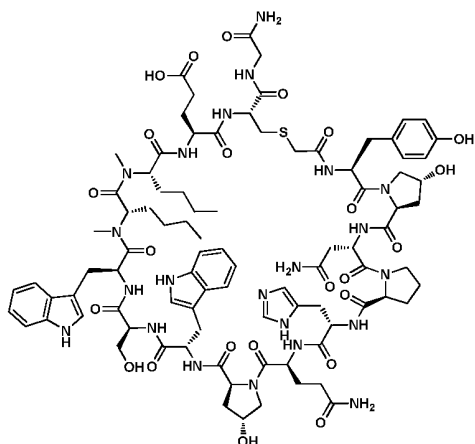
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 923,7 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 924,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,9431 (M+2H); Обнаружено: 922,9422 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1282



Соединение согласно примеру 1282 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

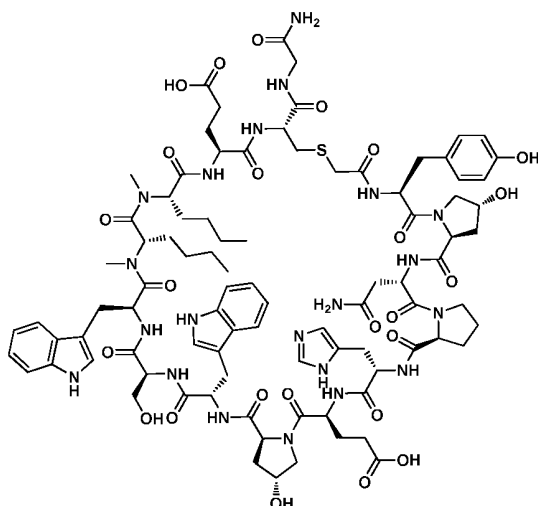
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 964,3 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 964,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 963,4356 (M+2H); Обнаружено: 963,4356 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1283



Соединение согласно примеру 1283 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

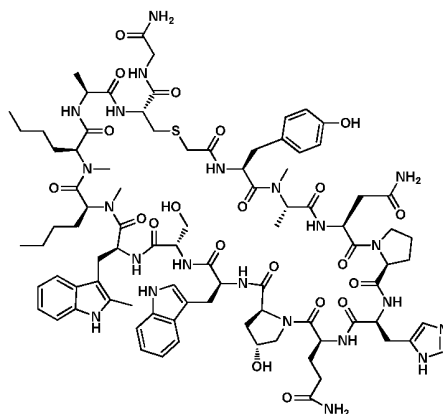
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 8 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 963,7 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,67 мин; ESI-MS(+) m/z 963,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 963,9276 (M+2H); Обнаружено: 963,9270 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1285



Соединение согласно примеру 1285 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Методика A присоединения вручную», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

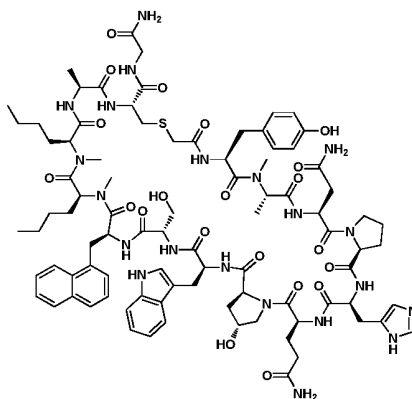
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,86 мин; ESI-MS(+) m/z 928,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 927,4432(M+2H); Обнаружено: 927,4426 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1289



Соединение согласно примеру 1289 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

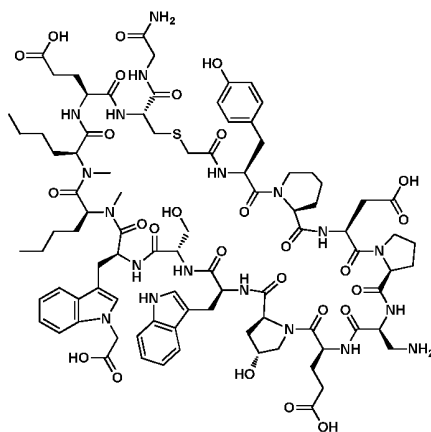
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 926,4 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,32 мин; ESI-MS(+) m/z 926,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 925,9378(M+2H); Обнаружено: 925,9350(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1290



Соединение согласно примеру 1290 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного эквипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

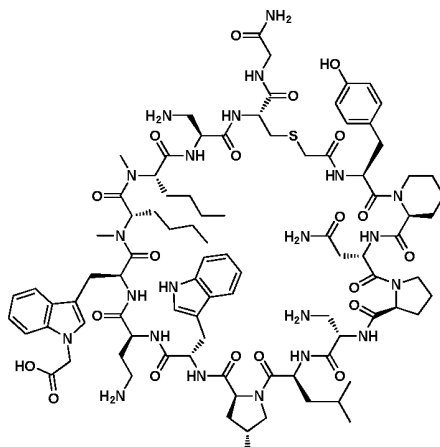
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 967,3 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 967,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 966,9273(M+2H); Обнаружено: 966,9273(M+2H)

Получение соединения согласно примеру 1291



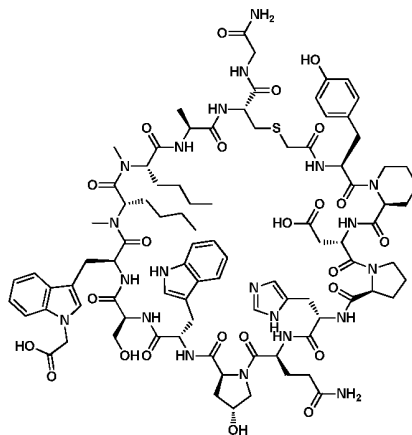
Соединение согласно примеру 1291 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-100% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%. Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 944,1(M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 943,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 943,4745(M+2H); Обнаружено: 943,4714(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1292



Соединение согласно примеру 1292 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного эквипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

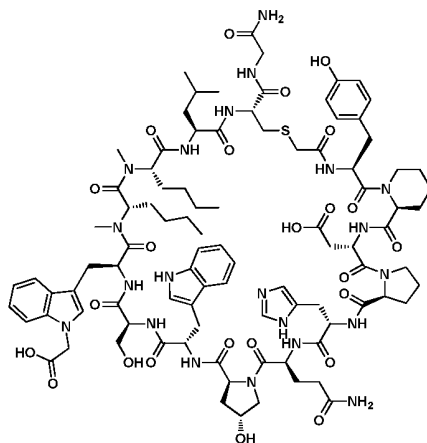
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,20 мин; ESI-MS(+) m/z 963,3 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 963,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 962,9380(M+2H); Обнаружено: 962,9357(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1293



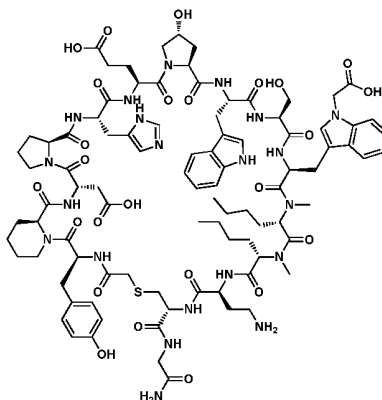
Соединение согласно примеру 1293 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 983,9 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,12 мин; ESI-MS(+) m/z 984,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1294



Соединение согласно примеру 1294 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

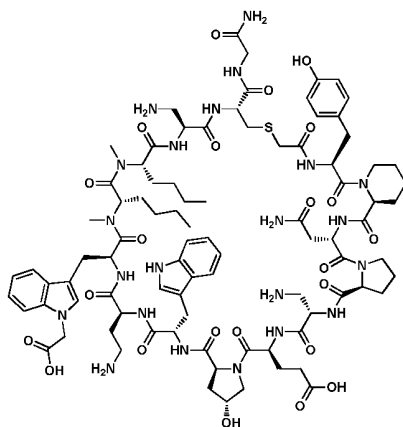
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,22 мин; ESI-MS(+) m/z 978,8 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 979,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 977,9433(M+2H); Обнаружено: 977,9417(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1295

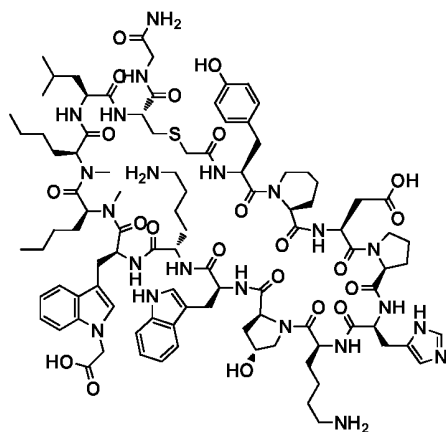


Соединение согласно примеру 1295 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата

аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 952,0 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,4538(M+2H); Обнаружено: 951,4508(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1296



Соединение согласно примеру 1296 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили

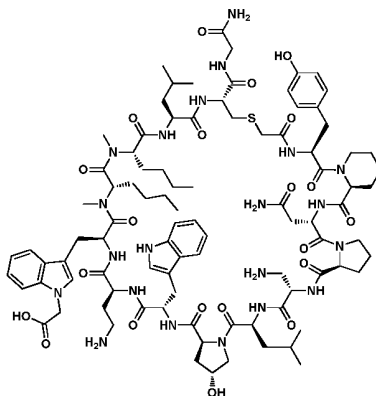
методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 1005,2 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 1005,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.: Рассчитано: 1004,5111(M+2H); Обнаружено: 1004,5078(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1297

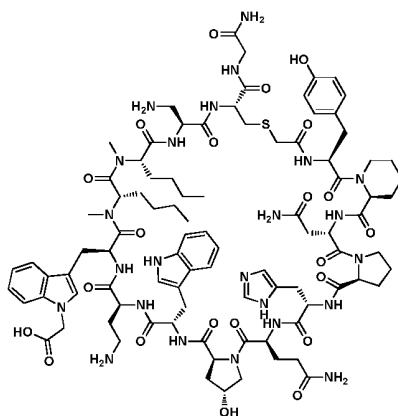


Соединение согласно примеру 1297 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в

течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 957,5 (M+2H).
 Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 957,5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 956,9826(M+2H); Обнаружено: 956,9896(M+2H).

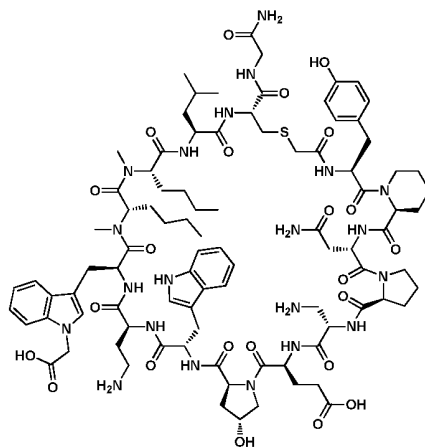
Получение соединения согласно примеру 1298



Соединение согласно примеру 1298 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 977,3 (M+2H).
 Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 977,3 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 976,4672(M+2H); Обнаружено: 976,4644(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1299



Соединение согласно примеру 1299 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного

присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

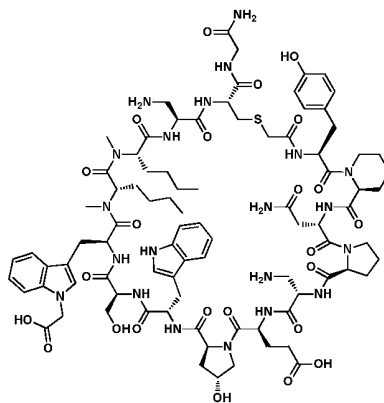
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 965,7 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 965,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 964,9718(M+2H); Обнаружено: 964,9680(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1300



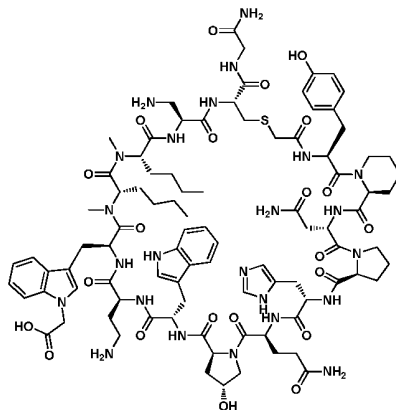
Соединение согласно примеру 1300 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по

выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 944,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1301

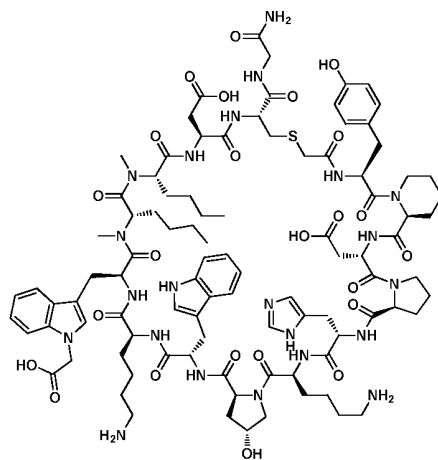


Соединение согласно примеру 1301 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 977,3 (M+2H).
 Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 977,3 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 976,4672(M+2H); Обнаружено: 976,4645(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1302

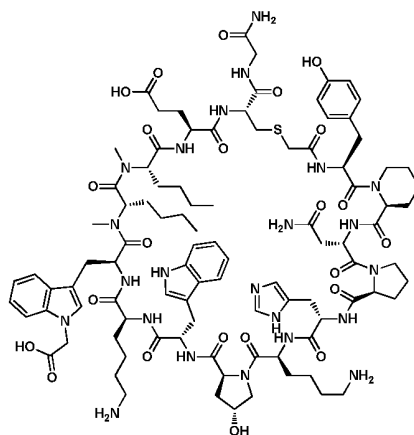


Соединение согласно примеру 1302 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по

выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного эспирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,20 мин; ESI-MS(+) m/z 1006,3 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1006,3 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 1005,4826(M+2H); Обнаружено: 1005,4786 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1303



Соединение согласно примеру 1303 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного эквипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

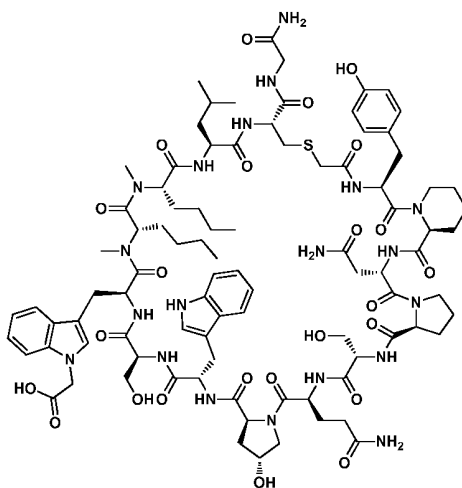
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,25 мин; ESI-MS(+) m/z 1012,9 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 1013,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 1011,9984(M+2H); Обнаружено: 1011,9941 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1304

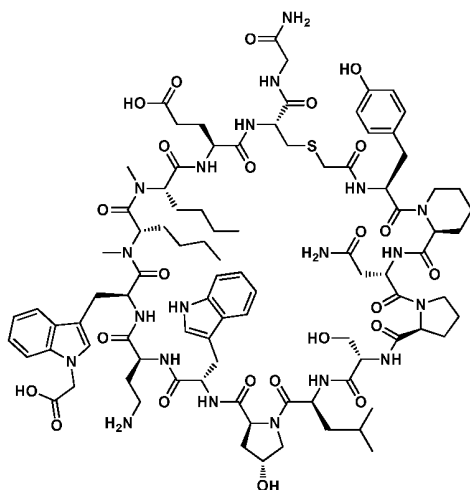


Соединение согласно примеру 1304 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного

присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 959,0 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 959,0 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z:; Рассчитано: 958,4560(M+2H); Обнаружено: 958,4542 (M+2H).

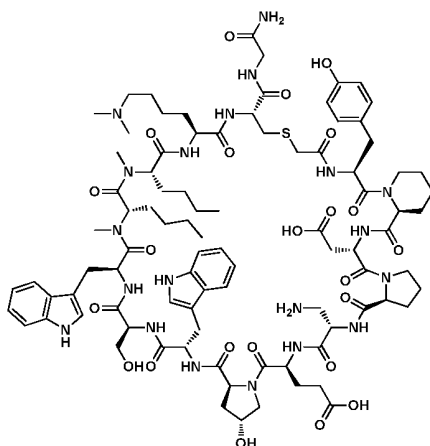
Получение соединения согласно примеру 1305



Соединение согласно примеру 1305 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 0,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,25 мин; ESI-MS(+) m/z 966,4 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 965,7 (M+2H).
ESI-HRMS(+) m/z.; Рассчитано: 965,4638(M+2H); Обнаружено: 965,4619 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1306



Соединение согласно примеру 1306 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

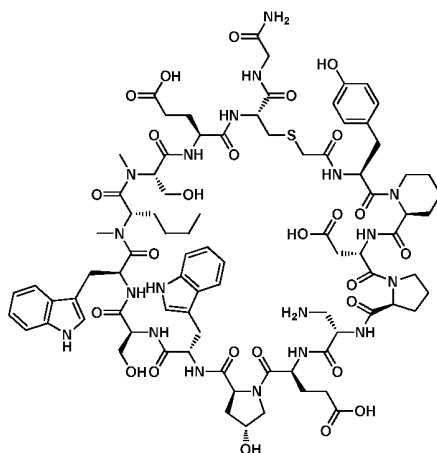
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 951,9 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z 951,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z; Рассчитано: 951,4664(M+2H); Обнаружено: 951,4633 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1309



Соединение согласно примеру 1309 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

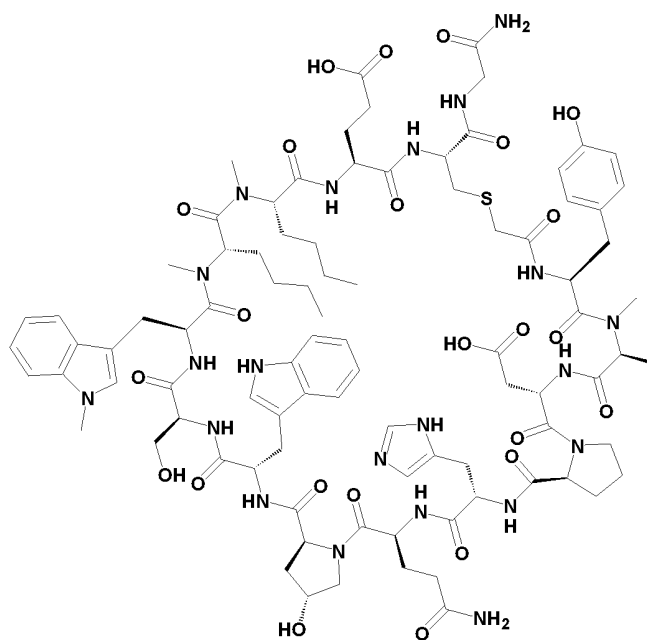
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-50% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 55% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,1 мин; ESI-MS(+) m/z 925,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,25 мин; ESI-MS(+) m/z 925,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,8985(M+2H); Обнаружено: 950,8961(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1500



Молекулярная масса: 1913,12

Соединение согласно примеру 1500 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

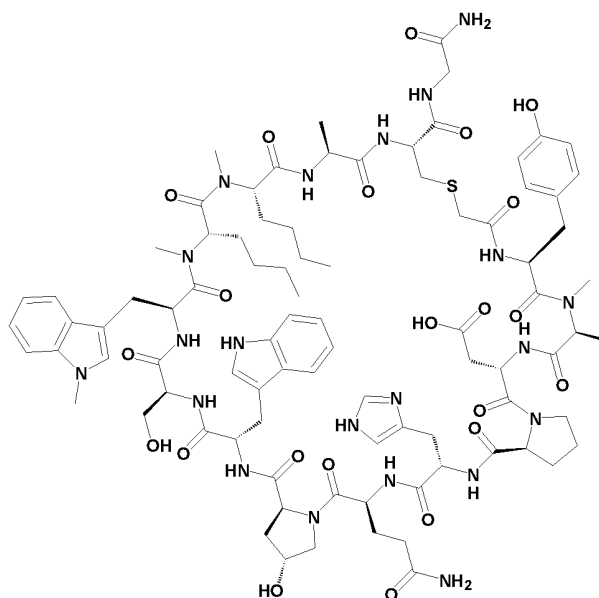
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили

методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 0,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 957,00 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 957,00 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1501



Молекулярная масса: 1855,08

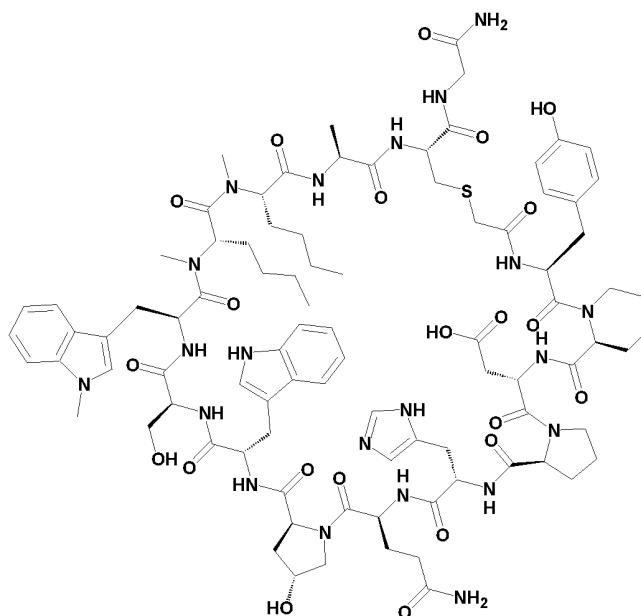
Соединение согласно примеру 1501 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 928,15 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,20 мин; ESI-MS(+) m/z 928,20 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1502



Молекулярная масса: 1881,12

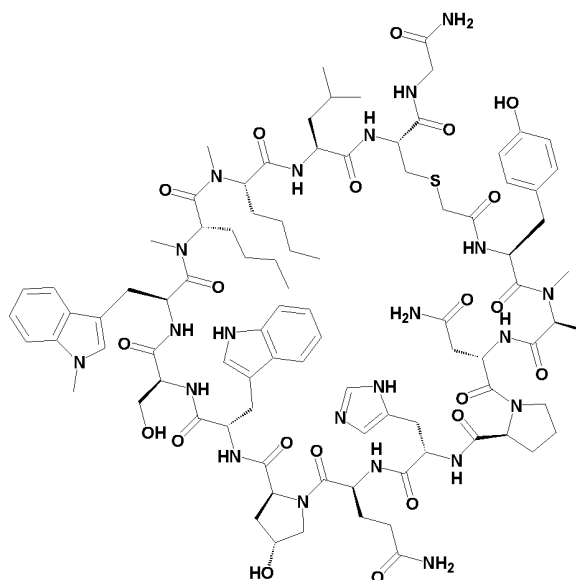
Соединение согласно примеру 1502 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,796 мин; ESI-MS(+) m/z 941,20 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,389 мин; ESI-MS(+) m/z 940,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1503

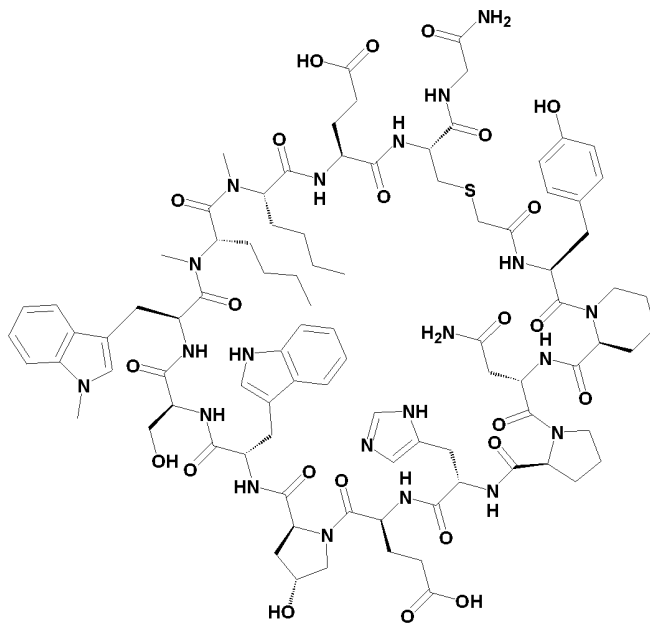


Молекулярная масса: 1896,17

Соединение согласно примеру 1503 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,870 мин; ESI-MS(+) m/z 948,75 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,358 мин; ESI-MS(+) m/z 948,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1504



Молекулярная масса: 1939,15

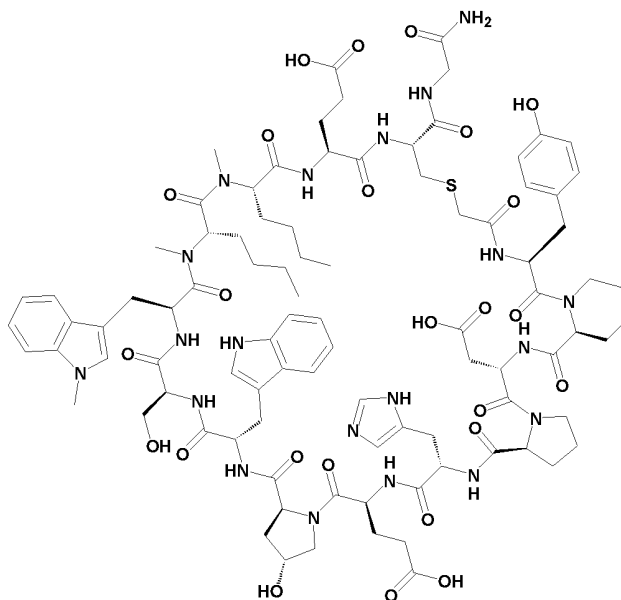
Соединение согласно примеру 1504 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 55-95% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,447 мин; ESI-MS(+) m/z 970,80 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,838 мин; ESI-MS(+) m/z 970,20 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1505



Молекулярная масса: 1940,14

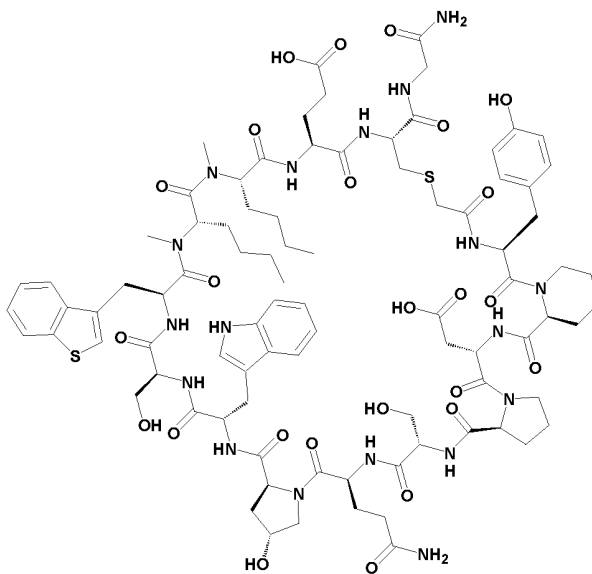
Соединение согласно примеру 1505 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,624 мин; ESI-MS(+) m/z 970,95 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,075 мин; ESI-MS(+) m/z 970,65 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1506



Молекулярная масса: 1892,11

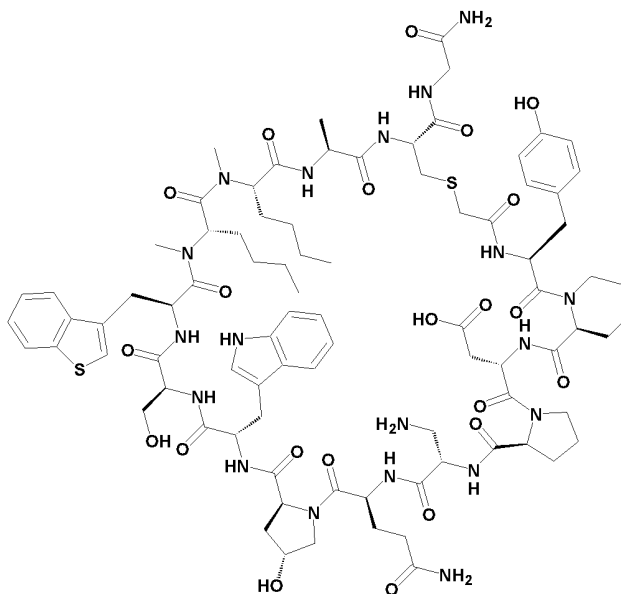
Соединение согласно примеру 1506 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,566 мин; ESI-MS(+) m/z 947,20 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,069 мин; ESI-MS(+) m/z 946,90 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1507



Молекулярная масса: 1833,09

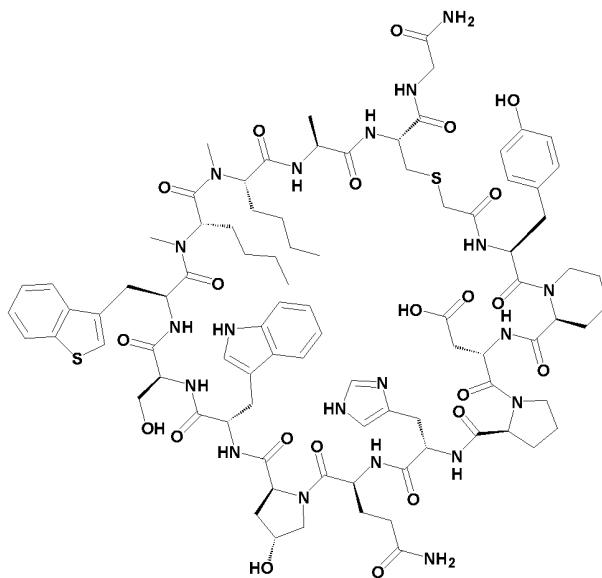
Соединение согласно примеру 1507 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,761 мин; ESI-MS(+) m/z 917,60 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,321 мин; ESI-MS(+) m/z 917,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1508



Молекулярная масса: 1884,14

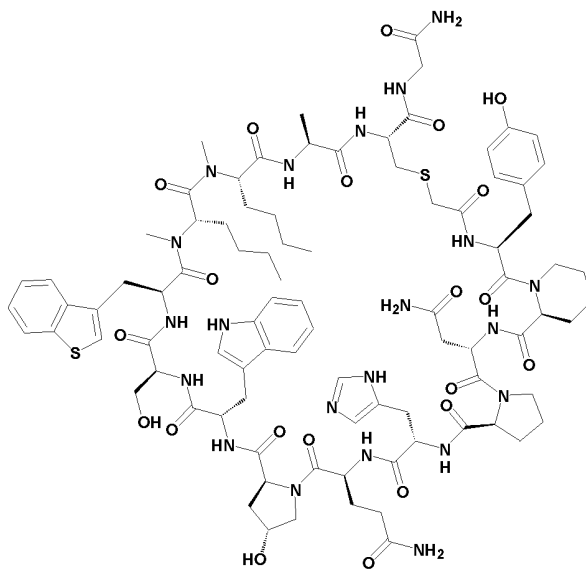
Соединение согласно примеру 1508 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,702 мин; ESI-MS(+) m/z 942,90 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,245 мин; ESI-MS(+) m/z 942,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1509



Молекулярная масса: 1883,16

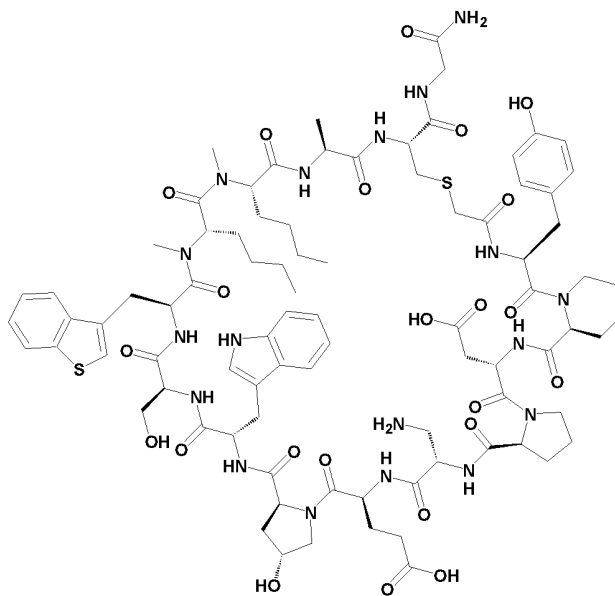
Соединение согласно примеру 1509 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,702 мин; ESI-MS(+) m/z 942,90 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,245 мин; ESI-MS(+) m/z 942,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1510



Молекулярная масса: 1834,08

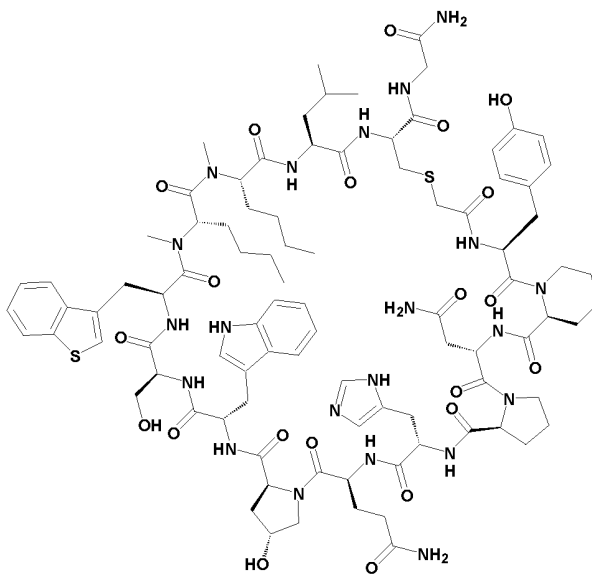
Соединение согласно примеру 1510 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,706 мин; ESI-MS(+) m/z 917,55 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,271 мин; ESI-MS(+) m/z 917,90 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1511



Молекулярная масса: 1925,24

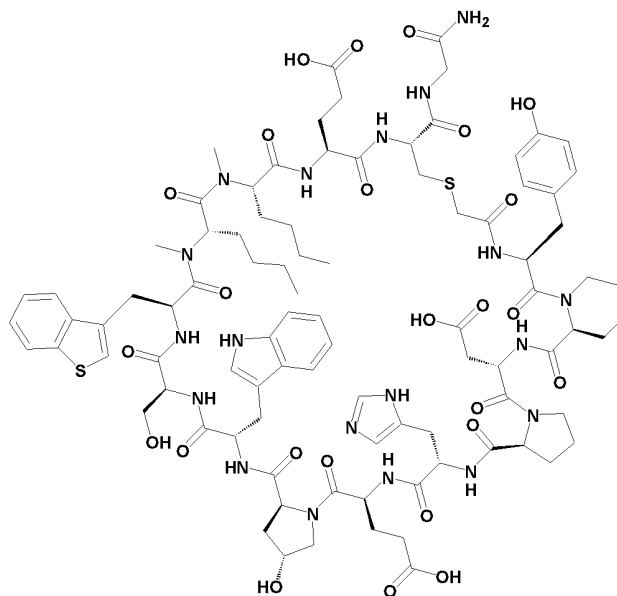
Соединение согласно примеру 1511 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,819 мин; ESI-MS(+) m/z 963,45 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,377 мин; ESI-MS(+) m/z 963,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1512

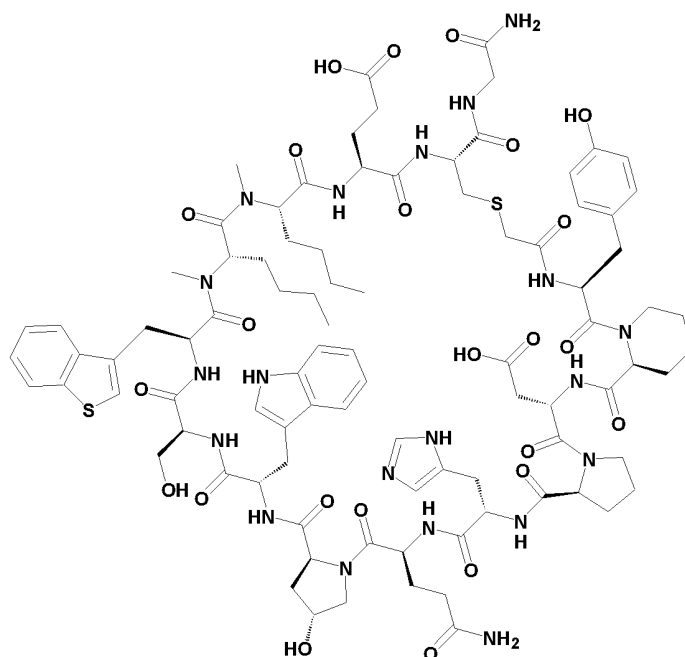


Молекулярная масса: 1943,16

Соединение согласно примеру 1512 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,479 мин; ESI-MS(+) m/z 972,25 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,000 мин; ESI-MS(+) m/z 972,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1513



Молекулярная масса: 1942,18

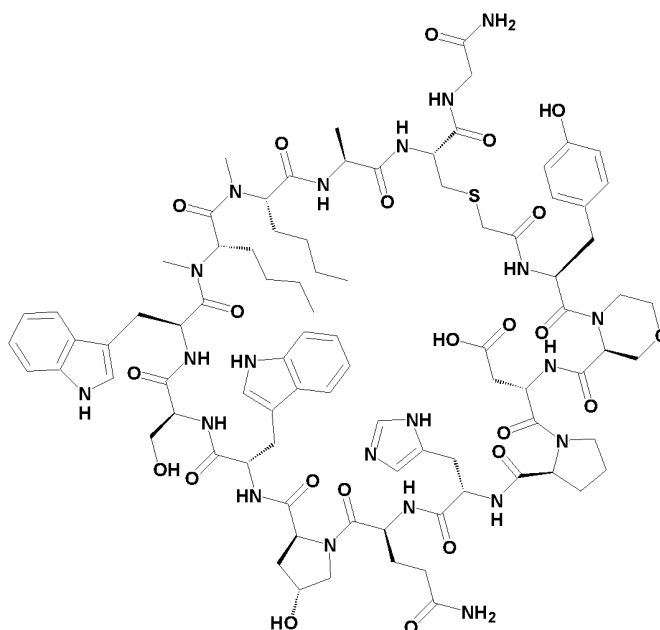
Соединение согласно примеру 1513 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного эквипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,539 мин; ESI-MS(+) m/z 971,90 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,071 мин; ESI-MS(+) m/z 971,85 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1514



Молекулярная масса: 1869,06

Соединение согласно примеру 1514 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

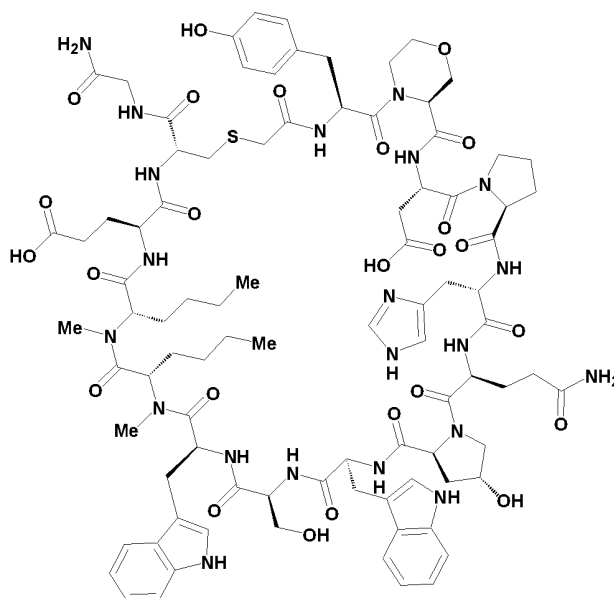
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при

100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 935,5 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 935,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1515



Молекулярная масса: 1927,10

Соединение согласно примеру 1515 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

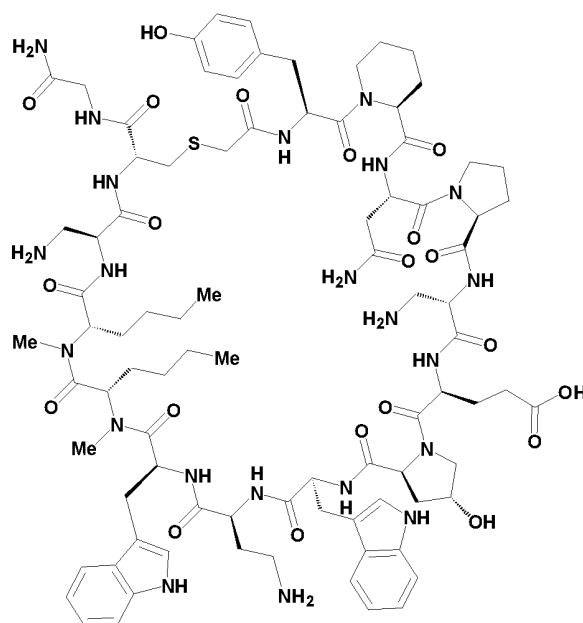
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в

течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,455 мин; ESI-MS(+) m/z 964,65 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,809 мин; ESI-MS(+) m/z 964,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1519



Молекулярная масса: 1844,10

Соединение согласно примеру 1519 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

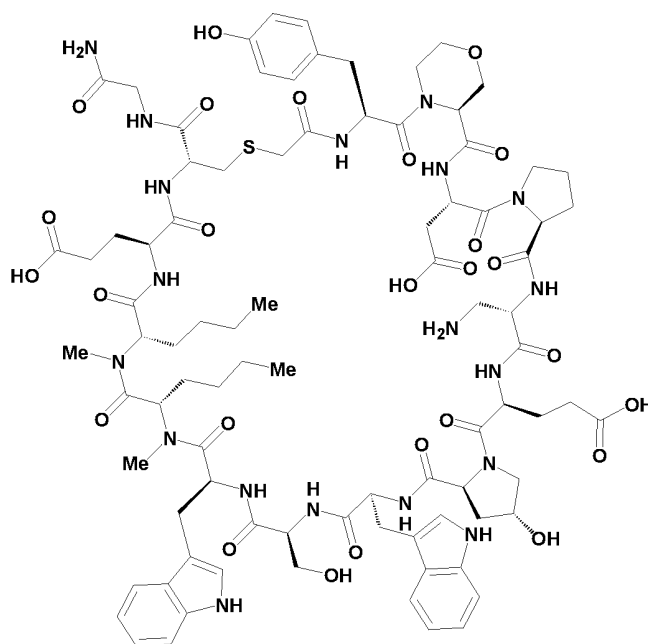
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония;

подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,551 мин; ESI-MS(+) m/z 922,85 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,012 мин; ESI-MS(+) m/z 922,90 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1520



Молекулярная масса: 1877,04

Соединение согласно примеру 1520 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

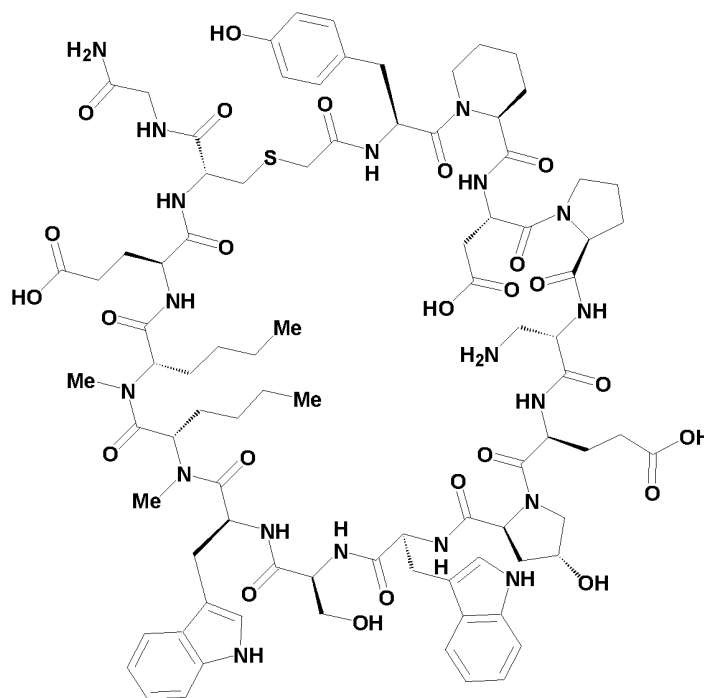
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм,

частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 939,6 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 939,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1521



Молекулярная масса: 1875,06

Соединение согласно примеру 1521 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony В: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к

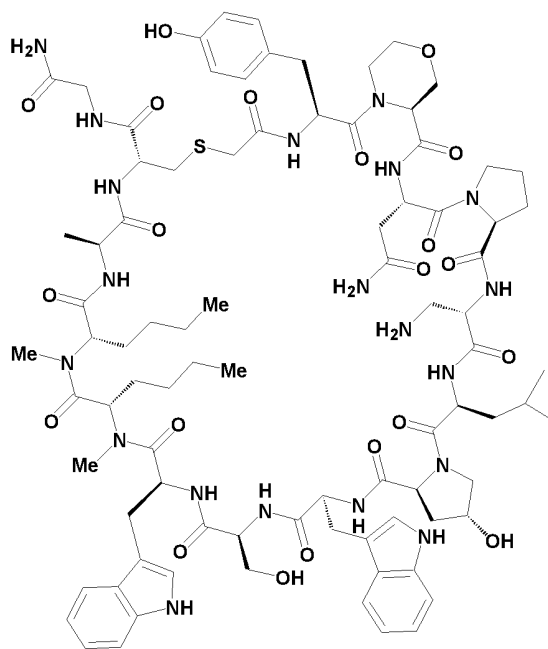
вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного экипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,525 мин; ESI-MS(+) m/z 938,15 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,936 мин; ESI-MS(+) m/z 938,05 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1522



Молекулярная масса: 1802,06

Соединение согласно примеру 1522 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного

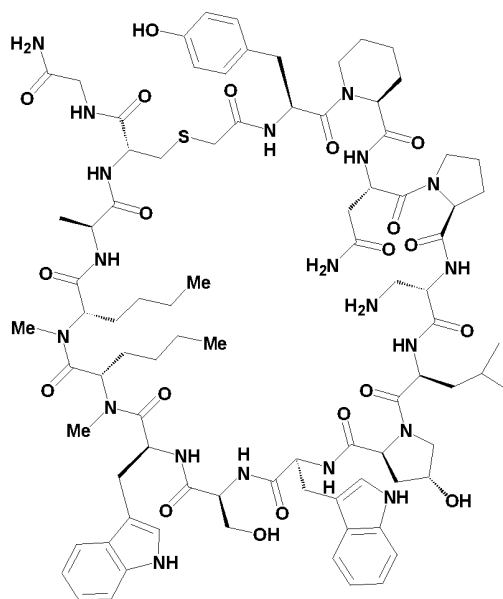
присоединения», «Способ Symphony В: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony В: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,637 мин; ESI-MS(+) m/z 901,95 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,038 мин; ESI-MS(+) m/z 901,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1523



Молекулярная масса: 1800,09

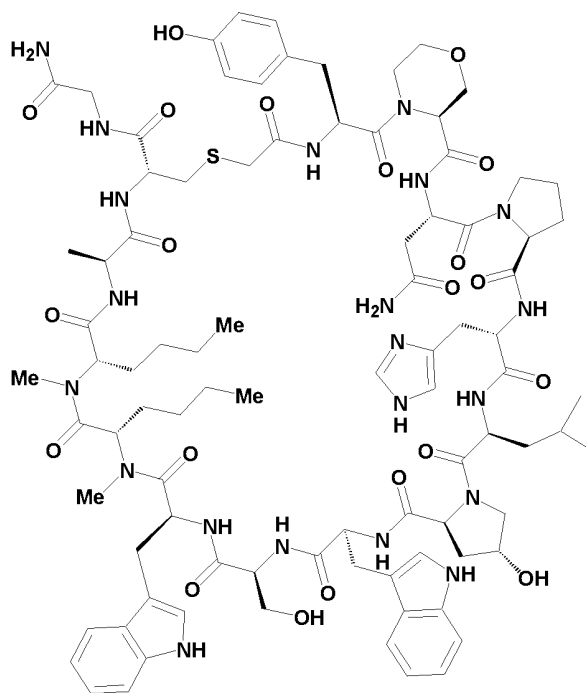
Соединение согласно примеру 1523 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,683 мин; ESI-MS(+) m/z 900,80 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,098 мин; ESI-MS(+) m/z 900,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1525



Молекулярная масса: 1853,11

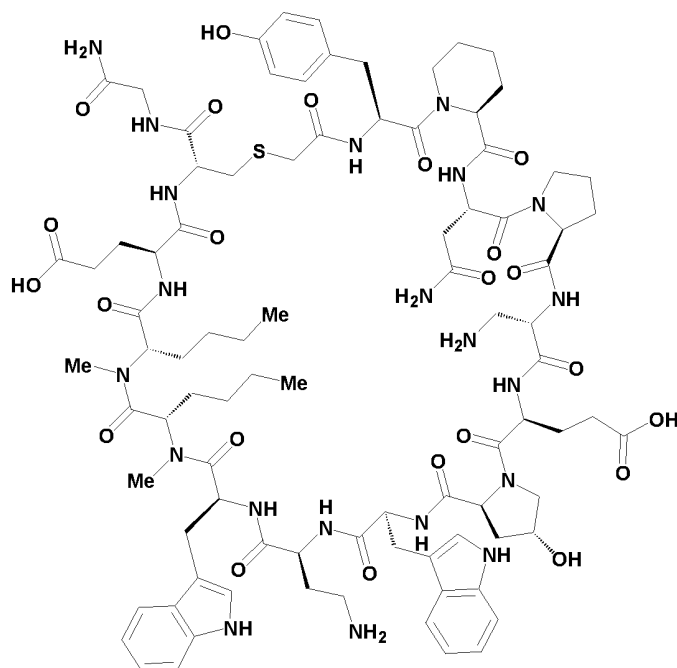
Соединение согласно примеру 1525 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие H проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,643 мин; ESI-MS(+) m/z 927,20 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,250 мин; ESI-MS(+) m/z 926,85 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1526



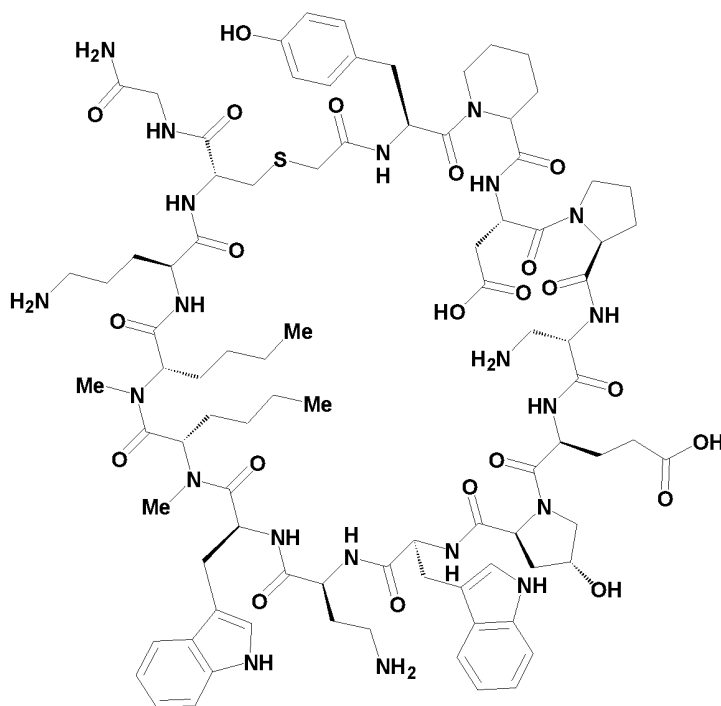
Молекулярная масса: 1887,12

Соединение согласно примеру 1526 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-65% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%. Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 944,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 944,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1528



Молекулярная масса: 1873,14

Соединение согласно примеру 1528 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

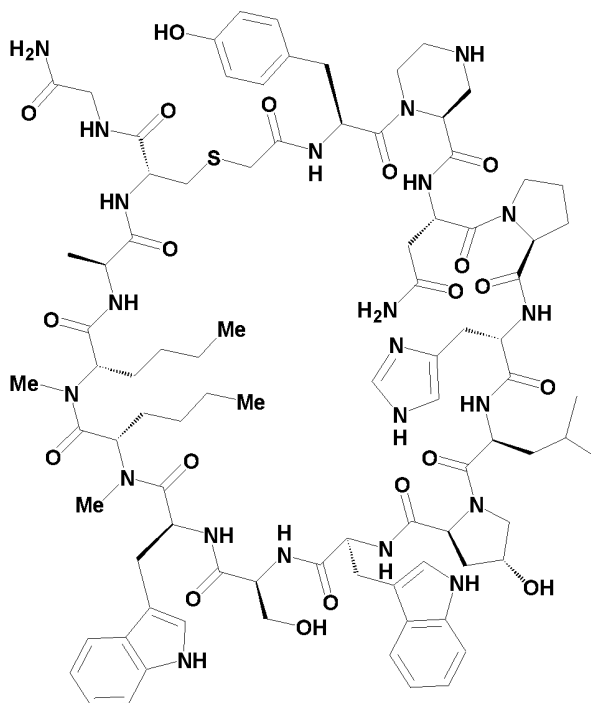
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка:

XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 937,1 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 937,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1529



Молекулярная масса: 1852,12

Соединение согласно примеру 1529 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к

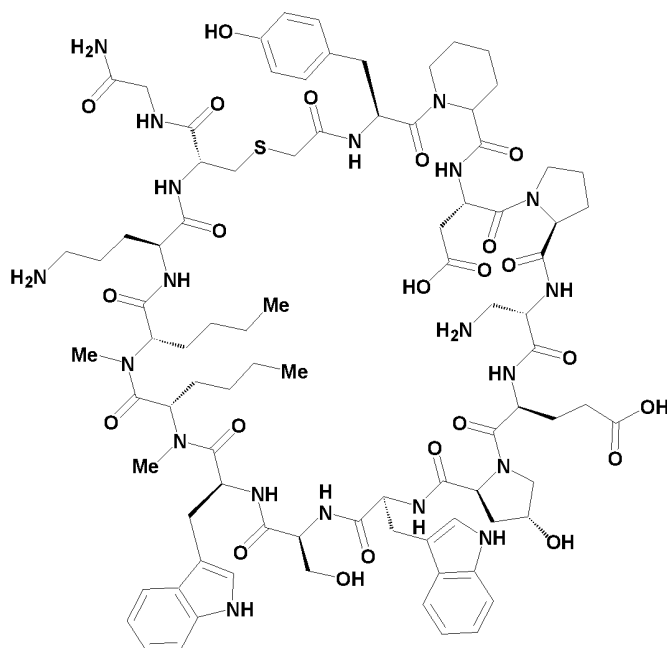
вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного экипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 91%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 927,0 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 926,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1530



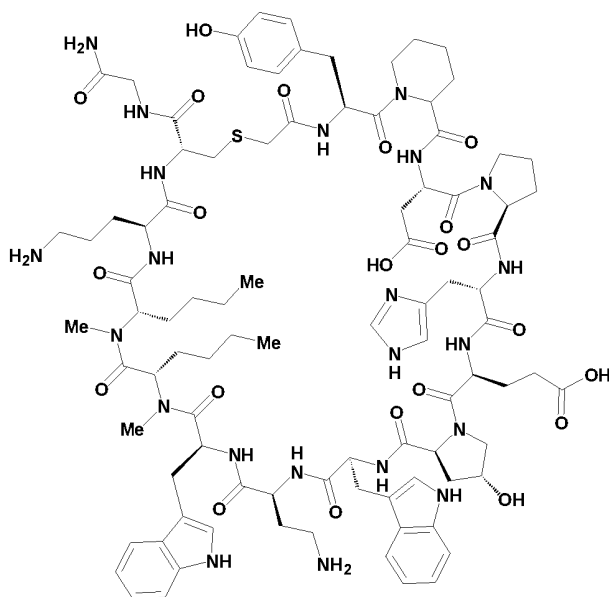
Молекулярная масса: 1860,10

Соединение согласно примеру 1530 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление

процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного экипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 931,9 (M+2H).
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 931,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1531

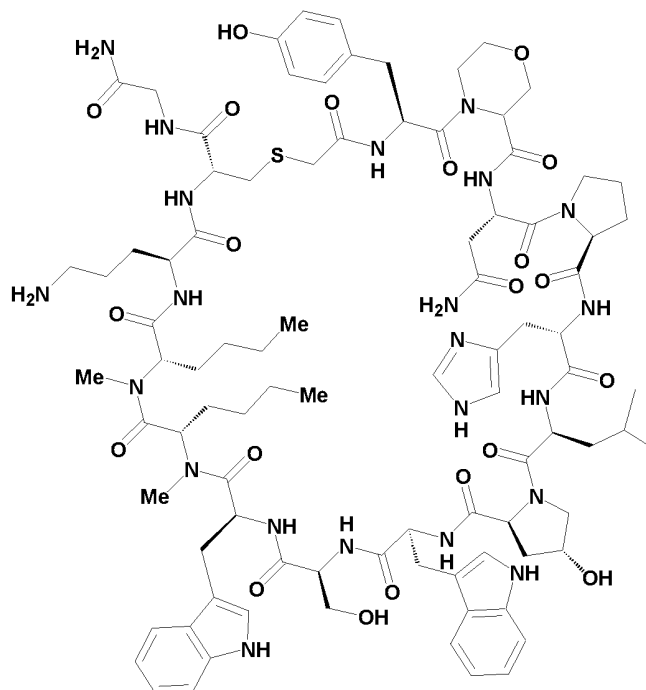


Молекулярная масса: 1924,18

Соединение согласно примеру 1531 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 963,0 (M+2H).
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 962,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1532



Молекулярная масса: 1896,17

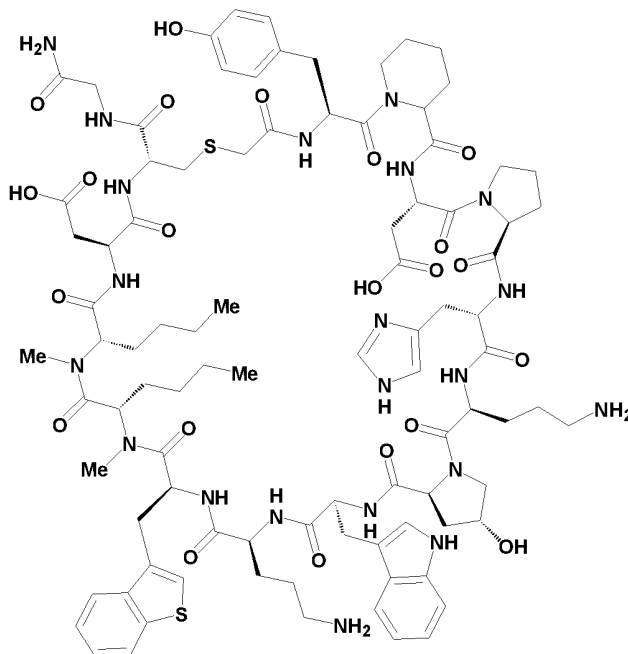
Соединение согласно примеру 1532 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие II проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 949,4 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 949,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1533



Молекулярная масса: 1941,23

Соединение согласно примеру 1533 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного эквипирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

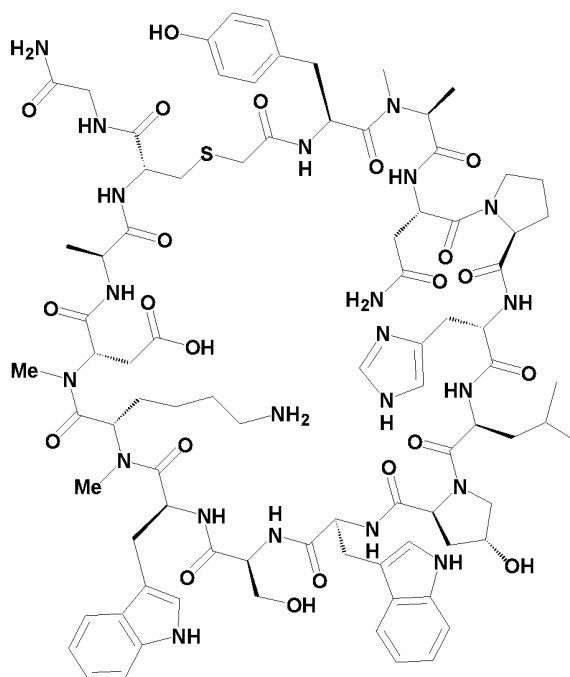
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 45-85% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 971,6 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 971,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1534



Молекулярная масса: 1842,04

Соединение согласно примеру 1534 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

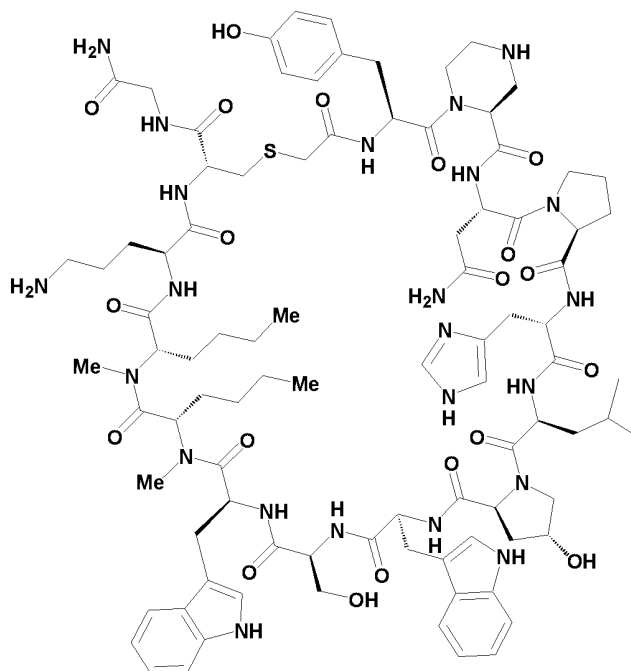
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм,

частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-50% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-45% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 0,94 мин; ESI-MS(+) m/z 922,1 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 0,97 мин; ESI-MS(+) m/z 921,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1535



Молекулярная масса: 1895,19

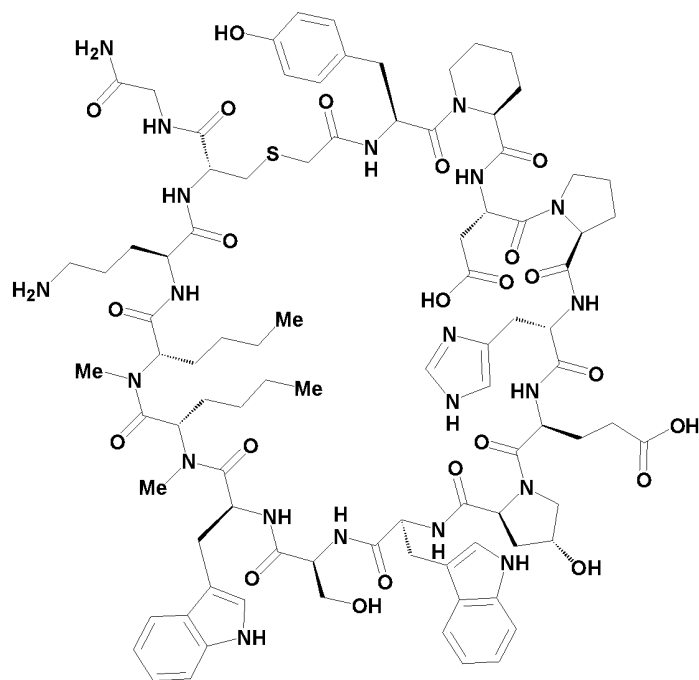
Соединение согласно примеру 1535 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-50% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 948,5 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,21 мин; ESI-MS(+) m/z 948,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1536



Молекулярная масса: 1911,14

Соединение согласно примеру 1536 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

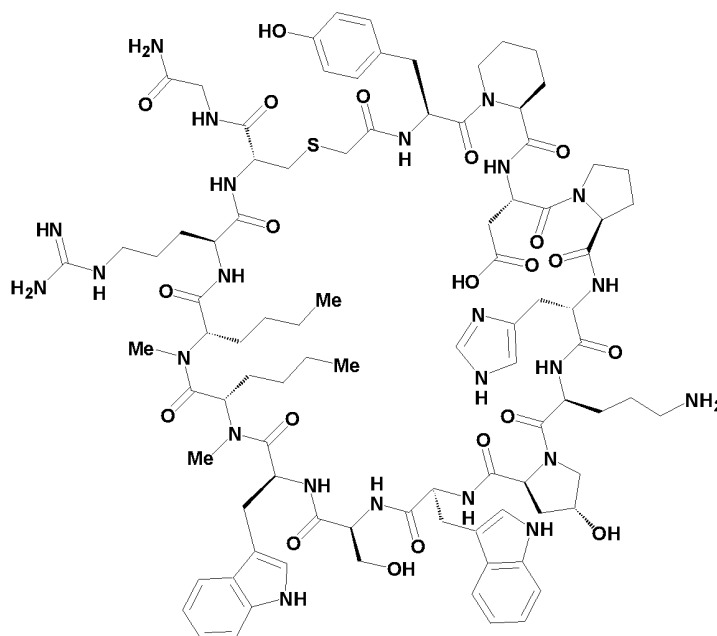
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-60% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20

мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 956,7 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 956,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1537



Молекулярная масса: 1938,21

Соединение согласно примеру 1537 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

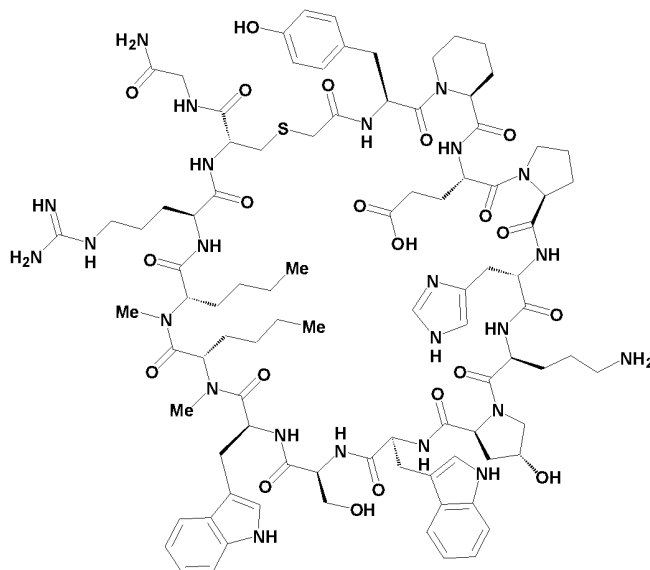
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-60% B в

течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 969,7 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 969,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1538



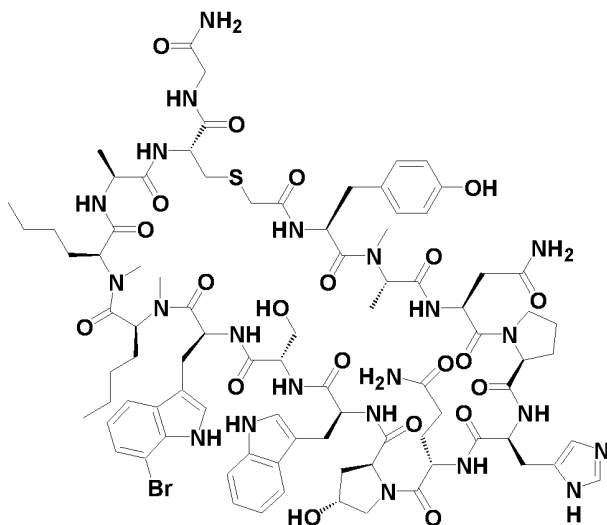
Молекулярная масса: 1952,24

Соединение согласно примеру 1538 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного

присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 977,6 (M+2H).
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 976,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1541



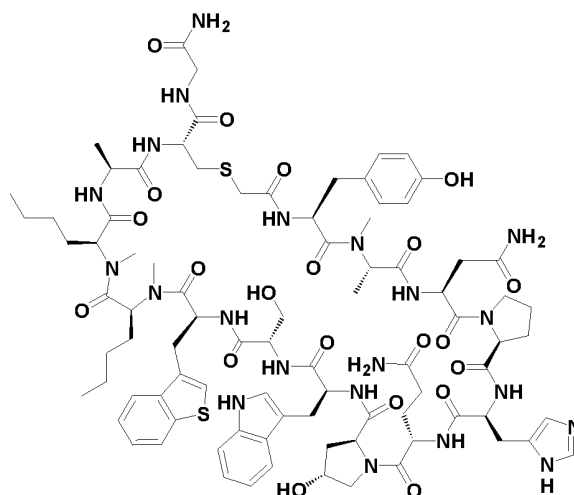
Молекулярная масса: 1918,96

Соединение согласно примеру 1541 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к

вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% trifluoroacetic acid; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 960,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 1542



Molecular Weight: 1857.12

Соединение согласно примеру 1542 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony B: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony B: Методика стандартного присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ F полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы

размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие Н проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,769 мин; ESI-MS(+) m/z 929,30 (M+2H).

Условие I проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,313 мин; ESI-MS(+) m/z 929,30 (M+2H).

Данные анализа:

Масс-спектрометрия: «ESI-MS(+)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-MS(-)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(+)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(-)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения «m/z». Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условия А проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В - 98% В в течение 2 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 98% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия С проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters ВЕН C18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,2% муравьиной кислотой и 0,01% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,2% муравьиной кислотой и 0,01% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В - 80% В в

течение 2 минут, 80% В - 98% В в течение 0,1 минуты, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 98% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия D проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters ВЕН С18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил:вода = 5:95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил:вода = 95:5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0 - 100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 минуты при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия E проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters ВЕН С18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил:вода = 5:95 с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: ацетонитрил:вода = 95:5 с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0 - 100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,75 минуты при 100% В; поток: 1,11 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия F проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters XBridge С18, 2,1 × 50 мм; подвижная фаза А: ацетонитрил:вода = 5:95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил:вода = 95:5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 35°C; градиент: 0 - 100% В в течение 4 минут, затем выдерживание в течение 1 минуты при 100% В; поток: 4 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия G проведения LC/MS-анализа:

Колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: метанол:вода = 5:95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: метанол:вода = 95:5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 - минуты при 100% В; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия В проведения LC/MS-анализа:

Колонка: YMC Pack ODS-AQ 3 мкм, 150 × 4,6 мм, подвижная фаза А: вода с 0,1% ТФА; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% ТФА; температура: 60°C; градиент:

35% В - 80% В в течение 25 мин; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 217 нм.

Общие методики:

Способ Prelude A:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technologies). Если не указано иное, то все методики проводили в полипропиленовой пробирке объемом 10 или 45 мл, снабженной нижней фриттой. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Prelude как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. «Периодическое перемешивание» описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 секунд и происходит каждые 30 секунд. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Раствор HATU используют в течение 5 суток после приготовления. DMF = диметилформамид; HCTU = 2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий; HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; NMM = *n*-метилморфолин; Sieber = Fmoc-аминоксантен-3-илокси, где «3-илокси» описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Sieber (защищенным Fmoc на азоте); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,71 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-(D)-cis-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-(D)-trans-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики «Способа Prelude A» описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Этот масштаб соответствует приблизительно 140 мг описанной выше смолы Sieber-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как «Осуществление процесса набухания смолы». Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже «Методику одностадийного присоединения». Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже «Методику присоединения к вторичному амину». Присоединение хлорацетильной группы к N-концу пептида описывают «Методикой присоединения хлорацетилхлорида» или «Методикой присоединения хлоруксусной кислоты», конкретизированными ниже.

Осуществление процесса набухания смолы:

В полипропиленовый сосуд объемом 40 мл для проведения твердофазной реакции добавляли смолу Merrifield:Sieber (140 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (5,0 мл) и DCM (5,0 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 10 минут, после чего сливали растворитель через фритту.

Методика одностадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 60 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор аминокислоты (0,2 М в DMF, 5,0 мл, 10 экв), затем HATU или HSTU (0,2 М в DMF, 5,0 мл, 10 экв), и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 2,5 мл, 20 экв). Смесь

периодически перемешивали в течение 60 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид/DIEA/DMF (10/1/89 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения к вторичному амину:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв), и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 1,5 мл, 12 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 300 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид/DIEA/DMF (10/1/89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения аминокислот по выбору:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 0,5-2,5 мл, 1-5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 0,5-2,5 мл, 1-5 экв), и, в завершение, DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5-1,5 мл, 4-12 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 60-600 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид/DIEA/DMF (10/1/89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика А присоединения хлорацетилхлорида:

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли 3,0 мл раствора DIPEA (4,0 ммоль, 0,699 мл, 40 экв) и хлорацетилхлорида (2,0 ммоль, 0,160 мл, 20 экв) в DMF. Смесь периодически перемешивали в течение 12-18 часов, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для

каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту.

Методика А присоединения хлоруксусной кислоты:

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), хлоруксусную кислоту (1,2 ммоль, 113 мг, 12 экв) и N,N'-диизопропил-карбодиимид (1,2 ммоль, 0,187 мл, 12 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 12-18 часов, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту.

Способ СЕМА:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на микроволновом синтезаторе пептидов CEM Liberty (CEM Corporation). Если не указано иное, то все методики выполняли в полипропиленовой пробирке объемом 30 или 125 мл, соединенной через нижнюю фритту к микроволновому блоку CEM Discovery. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов CEM Liberty как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Все растворы

удаляют через нижнюю часть пробирки, за исключением переноса смолы через верхнюю часть сосуда. «Периодическое перемешивание» описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Раствор HATU используют в течение 5 суток после приготовления. DMF = диметилформамид; HCTU = 2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий; HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; DIPEA = диизопропилэтиламин; Sieber = Fmoc-аминоксантен-3-илокси, где «3-илокси» описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Sieber (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,71 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH

Методики «Способа СЕМ А» описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Этот масштаб соответствует приблизительно 140 мг описанной выше смолы Sieber-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как «Осуществление процесса набухания смолы». Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже «Методику одностадийного присоединения». Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже «Методику присоединения к вторичному амину». Присоединение хлорацетильной группы к N-концу пептида описывают «Методикой присоединения хлорацетилхлорида» или «Методикой присоединения хлоруксусной кислоты», конкретизированными ниже.

Осуществление процесса набухания смолы:

В полипропиленовую коническую пробирку объемом 50 мл добавляли смолу Merrifield:Sieber (140 мг, 0,100 ммоль). Затем, в пробирку добавляли DMF (7 мл), а затем DCM (7 мл). Затем, смолу переносили в реакционный сосуд через верхнюю часть сосуда. Эту процедуру дополнительно повторяли дважды. Добавляли DMF (7 мл), а затем DCM (7 мл). Смолу оставляли набухать с барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 15 минут, после чего сливали растворитель через фритту.

Стандартная методика присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв), HATU (0,5 М в DMF, 1,0 мл, 5 экв) и DIPEA (2 М в NMP, 0,5 мл, 10 экв). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин при 75°C для всех аминокислот за исключением Fmoc-Cys(Trt)-OH и Fmoc-His(Trt)-OH, которые присоединяли при 50°C, и сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10/1/89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухстадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды

промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв), HATU (0,5 М в DMF, 1,0 мл, 5 экв) и DIPEA (2 М в NMP, 0,5 мл, 10 экв). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин при 75°C для всех аминокислот за исключением Fmoc-Cys(Trt)-ОН и Fmoc-His(Trt)-ОН, которые присоединяли при 50°C, и сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв), HATU (0,5 М в DMF, 1,0 мл, 5 экв) и DIPEA (2 М в NMP, 0,5 мл, 10 экв). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин при 75°C для всех аминокислот за исключением Fmoc-Cys(Trt)-ОН и Fmoc-His(Trt)-ОН, которые присоединяли при 50°C, и сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид: DIEA:DMF (10/1/89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения аминокислот по выбору:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор аминокислоты (1,25 - 5 мл, 2,5 - 10 экв), содержащий HATU (2,5 - 10 экв), и, в завершение, DIPEA (2 М в NMP, 0,5 - 1 мл, 20 экв). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин - 2 часов при 25°C - 75°C, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный

ангидрид: DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Способ Symphony A:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Symphony (Protein Technologies). Если не указано иное, то все методики выполняли в полипропиленовой пробирке Symphony, снабженной нижней фриттой. Пробирка соединена с синтезатором пептидов Symphony как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. Все растворители, DMF, DCM, аминокислоты и реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. «Периодическое перемешивание» описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 секунд и происходит каждые 15 секунд. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Раствор HATU используют в течение 5 суток после приготовления. DMF = диметилформамид; HCTU = 2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий; HATU = 1-[бис(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; NMM = *n*-метилморфолин; DIPEA = диизопропилэтиламин; Sieber = Fmoc-аминоксантен-3-илокси, где «3-илокси» описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Sieber (защищенным Fmoc на азоте); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,71 ммоль/г. В синтезе могут быть использованы другие общеизвестные смолы, такие как смола Rink или функционализированная хлортритильная смола. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH

Методики «Способа Symphony A» описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,050-0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Этот масштаб соответствует приблизительно 70-140 мг описанной выше смолы Sieber-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,050-0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательно синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как «Осуществление процесса набухания». Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже «Методику стандартного присоединения». Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют «Методику двухстадийного присоединения», аминокислоты по выбору присоединяют посредством manual Blank addition согласно «Методике manual Blank addition», описанной ниже.

Осуществление процесса набухания:

В полипропиленовый сосуд Symphony для проведения твердофазной реакции добавляли смолу Merrifield:Sieber (70 мг, 0,050 ммоль или 140 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,5 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 10 минут, после чего сливали растворитель через фритту.

Методика стандартного присоединения:

Смолу трижды промывали следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,5 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 30 секунд, а затем сливали растворитель через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,5 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 5 минут, а затем сливали раствор через фритту. Эту процедуру повторяли еще раз. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв) и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 10

минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу промывали DMF (6,25 мл) через нижнюю часть сосуда, и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв) и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть пробирки добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 и периодически перемешивали полученную смесь в течение.

Методика присоединения к вторичному амину:

Смолу трижды промывали следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,5 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,5 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 5 минут, а затем сливали раствор через фритту. Эту процедуру повторяли еще раз. Смолу шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв) и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 300 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу промывали DMF (6,25 мл) через нижнюю часть сосуда, и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,25 мл, 5 экв) и, в завершение, NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 300 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

*Способ Symphony B**Методика заключительного кэпирования:*

Смолу трижды промывали следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,5 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 30 секунд, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,5 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 2,5 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв) с последующим добавлением хлоруксусного ангидрида (0,4 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу промывали DMF (6,25 мл), который добавляли через нижнюю часть сосуда, и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли NMM (0,8 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв) с последующим добавлением хлоруксусного ангидрида (0,4 М в DMF, 1,25 мл, 10 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу шесть раз промывали следующим образом: через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли Ac₂O/DIPEA/DMF (об./об./об. 1:1:3, 2,5 мл), смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, после чего сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через нижнюю часть сосуда добавляли DMF (2,5 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Затем, полученную смолу высушивали струей азота в течение 10 минут.

Способ A N-метилирования на смоле (Turner, R. A.; Hauksson, N. E.; Gipe, J. H.; Lokey, R. S. Org. Lett. 2013, 15(19), 5012-5015):

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «N-метилирования на смоле» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Sieber, связанного со смолой, которая использовалась для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба.

Смолу переносили во фриттованный шприц объемом 25 мл. К смоле добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь встряхивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу трижды промывали DMF (4,0 мл). В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 4,0 мл). Смесь встряхивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу суспендировали в DMF (2,0 мл), этилтрифторуксусной кислоте (0,119 мл, 1,00 ммоль) и 1,8-дизабцикло[5.4.0]ундец-7-ене (0,181 мл, 1,20 ммоль). Смесь помещали на шейкер на 60 мин. Раствор сливали через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу трижды промывали безводным THF (2,0 мл) для удаления остатков воды. В высушенный в печи флакон объемом 4,0 мл добавляли THF (1,0 мл) и трифенилфосфин (131 мг, 0,500 ммоль) на сухих молекулярных ситах размером 4 Å (20 мг). Мутный раствор переносили к смоле и медленно добавляли изопропилазодикарбоксилат (0,097 мл, 0,5 ммоль). Смолу перемешивали в течение 15 мин. Раствор сливали через фритту и трижды промывали смолу безводным THF (2,0 мл) для удаления остатков воды. В высушенный в печи флакон объемом 4,0 мл добавляли THF (1,0 мл) и трифенилфосфин (131 мг, 0,500 ммоль) на сухих молекулярных ситах размером 4 Å (20 мг). Мутный раствор переносили к смоле и медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,097 мл, 0,5 ммоль). Смолу перемешивали в течение 15 мин. Раствор сливали через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали

DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу суспендировали в этаноле (1,0 мл) и THF (1,0 мл), и добавляли боргидрид натрия (37,8 мг, 1,000 ммоль). Смесь перемешивали на шейкере в течение 30 мин. Раствор сливали через фритту и смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 секунд, а затем сливали раствор через фритту.

Способ В полного снятия защиты:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа В полного снятия защиты» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. «Раствор для снятия защиты» приготавливали с использованием смеси трифторуксусная кислота:триизопропилсилан:дитиотреитол (94:3:3 об.:об.:масс.). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в шприц объемом 25 мл, снабженный фриттой. В шприц добавляли «раствор для снятия защиты» (5,0 мл). Смесь перемешивали в шейкере в течение 5 мин. Раствор фильтровали и разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл). Осажденное твердое вещество центрифугировали в течение 3 минут. Супернатант сливали и ресуспендировали твердое вещество в диэтиловом эфире (25 мл). Суспензию центрифугировали в течение 3 минут. Супернатант сливали и суспендировали оставшееся твердое вещество в диэтиловом эфире (25 мл). Суспензию центрифугировали в течение 3 минут. Супернатант сливали, и сушили оставшееся твердое вещество под высоким вакуумом. Неочищенный пептид получали в виде твердого вещества от белого до не совсем белого цвета.

Способ G полного снятия защиты

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа G полного снятия защиты» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,50 или 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой

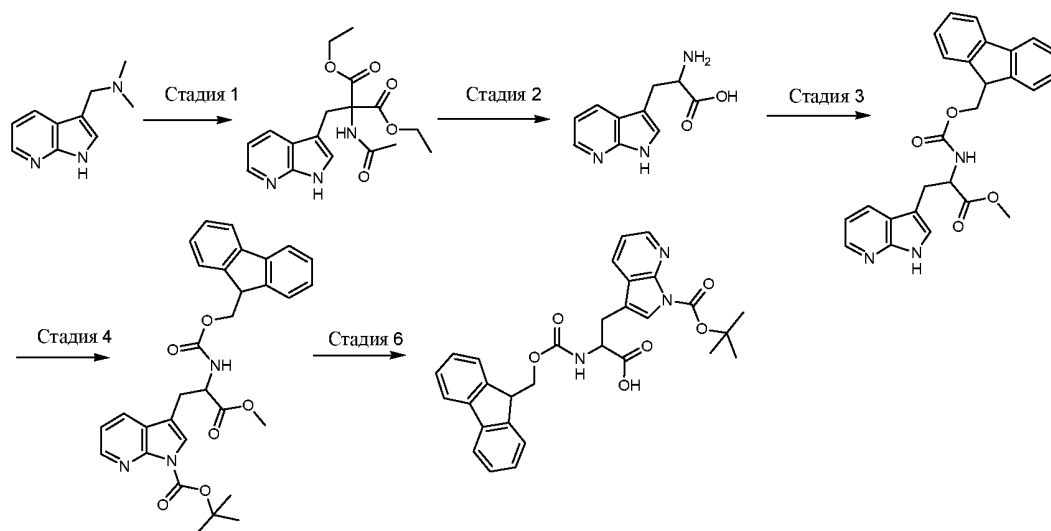
линкера Sieber. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. «Раствор для снятия защиты» приготавливали с использованием смеси трифторуксусная кислота:триизопропилсилан:вода (95:2,5:2,5 об.:об.:об.). К смоле добавляли «раствор для снятия защиты» (2,5 мл). Смесь перемешивали в течение 5 мин. Раствор фильтровали и фильтрат добавляли к холодному диэтиловому эфиру (40 мл). Смолу обрабатывали дополнительными 2,5 мл «раствора для снятия защиты» в течение 2 мин и фильтрат добавляли к холодному эфиру из предыдущей обработки. Осажденное твердое вещество собирали центрифугированием, дважды промывали эфиром (40 мл) и сушили под высоким вакуумом с получением твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

Способ С циклизации:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа С циклизации» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Sieber, связанного со смолой, которая использовалась для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в смеси ацетонитрил:буфер с 0,1 М водным бикарбонатом аммония (11 мл:24 мл), а затем осторожно корректировали раствор до pH = 8,5-9,0 с использованием водн. NaOH (1,0 М). Затем, раствор перемешивали в течение 12-18 часов. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в смеси ацетонитрил:вода. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Получение рацемической 2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пропановой кислоты (Robison, M. M and Robison, B. L. J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 457-459).

Схема:



Стадия 1:

Смесь 7-азаграмина (3,5 г, 19,97 ммоль), диэтилацетамидомалоната (4,34 г, 19,97 ммоль) и ксилолов (35 мл) обрабатывали порошкообразным гидроксидом натрия (0,080 г, 1,997 ммоль) и перемешивали с обратным холодильником в течение 15 ч в атмосфере азота. Горячий раствор фильтровали с получением желтого фильтрата. При охлаждении до комнатной температуры желтое твердое вещество осаждалось из фильтрата. Твердую массу суспендировали в бензоле (40 мл) и фильтровали. Собранное твердое вещество промывали циклогексаном (2 x 100 мл) с получением диэтил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-ацетамидомалоната (3,5 г, 50,4%) в виде белого твердого вещества.

Анализ ЖХМС, условие А: время удерживания = 0,79 мин; ESI-MS(+) m/z 348,3 (M+H).

Стадия 2:

Смесь диэтил-2-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-ацетамидомалоната (3,5 г, 10,08 ммоль) и хлористоводородной кислоты, 37% (30 мл), нагревали с обратным холодильником в течение 15 ч и концентрировали до 10 мл. Продукт обрабатывали ацетонитрилом (5 мл) и лиофилизировали с получением не совсем белого твердого вещества. Его повторно растворяли в 15% NH₄OH до pH 7 и затем раствор разбавляли водой (20 мл). Осажденное белое твердое вещество собирали фильтрацией, промывали водой и EtOH и сушили с получением 2-амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропановой кислоты (1,5 г, 72,5%) в виде белого твердого вещества.

Анализ ЖХМС, условие А: время удерживания = 0,29 мин; ESI-MS(+) m/z 206,0 (M+H).

Стадия 3:

Раствор 2-амино-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропановой кислоты (1,3 г, 6,33 ммоль) и триэтиламина (1,766 мл, 12,67 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и воде (15 мл) обрабатывали FMOC-OSu (2,137 г, 6,33 ммоль), полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Смесь концентрировали досуха с получением белого пенящегося твердого вещества, которое измельчали в порошок с эфиром (50 мл). Твердое вещество обрабатывали 1 М HCl (100 мл) и полученное липкое твердое вещество измельчали в порошок с водой, MeOH и эфиром и сушили под вакуумом. Полученный в результате продукт суспендировали в безводном MeOH (50 мл) и 4 М HCl/диоксане (10 мл) и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разделяли между EtOAc и насыщенным NaHCO₃ и фильтровали. Фазу EtOAc дважды промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропаноата (1,0 г, выход 28%) в виде пенящегося желтого твердого вещества.

Анализ ЖХМС, условие А: время удерживания = 0,81 мин; ESI-MS(+) m/z 442,5 (M+H).

Стадия 4:

Раствор метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропаноата (1,0 г, 2,265 ммоль) в безводном THF (10 мл) обрабатывали DMAP (0,028 г, 0,227 ммоль), помещали в атмосферу азота и охлаждали на ледяной бане. К смеси в течение 3 мин добавляли раствор WO₂O (0,789 мл, 3,40 ммоль) в THF (5 мл) и смесь перемешивали и оставляли нагреваться в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (150 мл), промывали насыщенным NH₄Cl (3 x 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии с применением 40 г ISCO картриджа с силикагелем, элюированного 0-60% EtOAc/гексаном с получением трет-бутил-3-(2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метокси-3-оксипропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (0,85 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества.

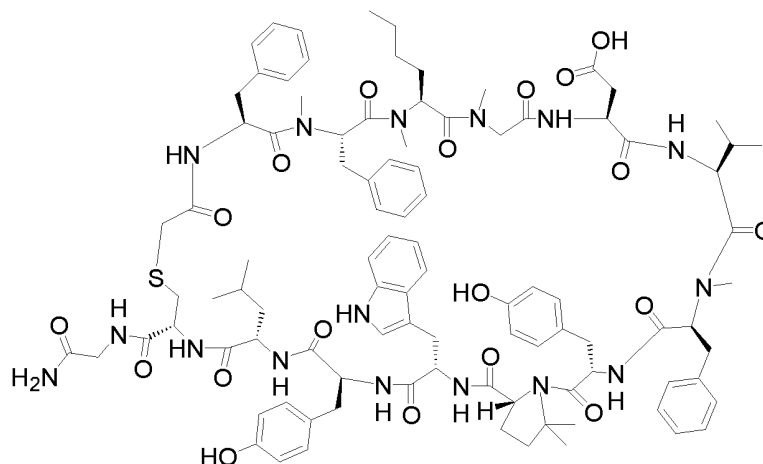
Анализ ЖХМС, условие А: время удерживания = 1,01 мин; ESI-MS(+) m/z 542,5 (M+H).

Стадия 5:

Раствор трет-бутил-3-(2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-метокси-3-оксопропил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,369 ммоль) в безводном 1,2-дихлорэтано (5 мл) обрабатывали триметилолова гидроксидом (200 мг, 1,108 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc (50 мл), промывали 1 М HCl и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пропановой кислоты в виде белого пенящегося твердого вещества. Его использовали без дополнительной очистки. ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-d₆) δ 8,40 – 8,37 (m, 1H), 8,12 – 8,05 (m, 1H), 7,90-7,75 (m, 2H), 7,70 - 7,55 (m, 2H), 7,43 - 7,35 (m, 2H), 7,30-7,18 (m, 4H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 3H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,07-2,98 (m, 1H), 1,60 (s, 9H).

Анализ ЖХМС, условие А: время удерживания = 0,93 мин; ESI-MS(+) m/z 528,4 (M+H).

Получение соединения согласно примеру 3210



Соединение согласно примеру 3210

В полипропиленовую пробирку емкостью 50 мл добавляли смолу Sieber (140 мг, 0,100 ммоль) и пробирку помещали на микроволновый синтезатор пептидов SEM Liberty. Затем последовательно осуществляли следующие методики:
 «Способ SEM А: Осуществление процесса набухания смолы» с последующим;
 «Способ SEM А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Gly-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Cys(Trt)-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Leu-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Tyr(tBu)-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Trp(Boc)-OH;

Fmoc-D-Pro(5,5-di-Me) присоединяли вручную следующим образом: к пептидил-смоле добавляли 5 мл раствора Fmoc-D-Pro(5,5-ди-Me)-OH (1,2 экв.), HATU (1,2 экв.) и DIEA (2,5 экв.). Суспензию смолы перемешивали в течение 16 часов. Смолу промывали DMF (3 x 5 мл), DCM (3 x 5 мл) и еще раз DMF (5 мл). Синтез затем продолжали на синтезаторе СЕМ.

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Tyr(tBu)-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-[N-Me]Phe-OH;

«Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору» с последующим Fmoc-Val-OH с использованием 10 экв. в течение 10 мин при 75 °С, далее в течение 2 часов при комнатной температуре;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Asp(OtBu)-OH;

«Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения» с последующим Fmoc-Sar-OH;

«Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору» с последующим Fmoc-[N-Me]Nle-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин;

«Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору» с последующим Fmoc-[N-Me]Phe-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин;

«Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору» с последующим Fmoc-Phe-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин;

«Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида» с последующим;

«Способ В полного снятия защиты» с последующим;

«Способ С циклизации» с последующим.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna 20x250 частицы

размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 30-80% В в течение 50 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 80% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,1 мг, а его расчетная чистота составляла 99% согласно данным HPLC анализа с использованием условий В при градиенте от 35% до 85% буфера В в течение 30 мин.

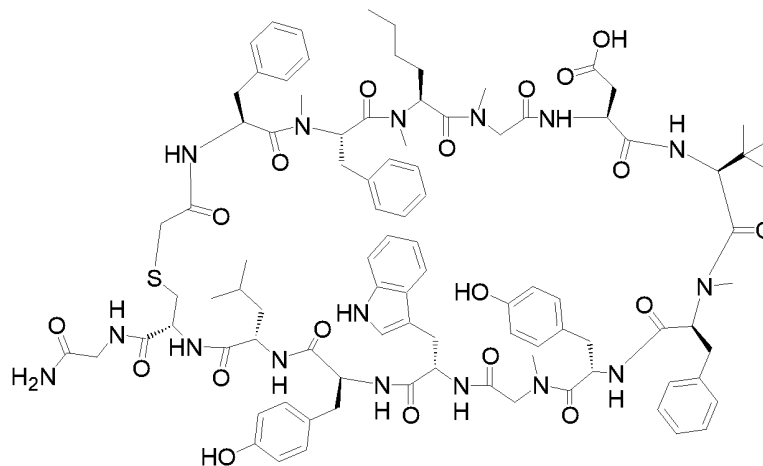
Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 925,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 925,4547 (M+2H)

Обнаружено: 925,4551 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3211



Соединение согласно примеру 3211

Соединение согласно примеру 3211 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Методика стандартного присоединения», «Методика присоединения аминокислот по выбору», «Способ СЕМ А: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

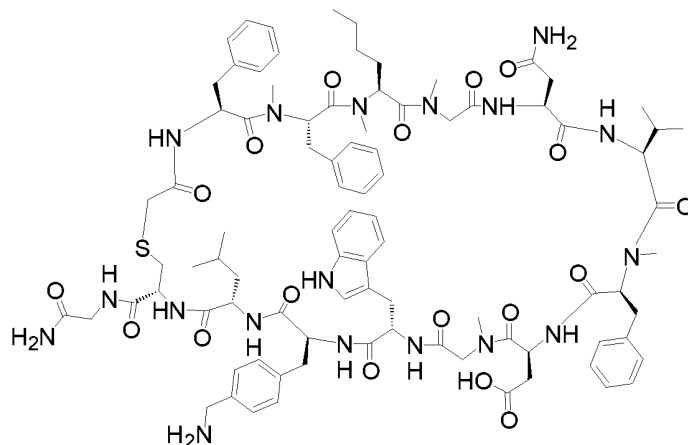
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм,

частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97% при использовании условий проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 905,9 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 906,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3212



Соединение согласно примеру 3212

В полипропиленовую реакционную пробирку для проведения твердофазного синтеза емкостью 40 мл добавляли смолу Sieber (140 мг, 0,100 ммоль) и реакционный сосуд помещали на синтезатор пептидов Prelude. Затем последовательно осуществляли следующие методики:

- «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы» с последующим;
- «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Gly-OH;
- «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Cys(Trt)-OH;
- «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-

Leu-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Phe(CH₂NH₂)-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Trp(Boc)-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Sar-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Asp(OtBu)-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-[N-Me]Phe-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Val-OH;

«Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» с последующим Fmoc-Asn(Trt)-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Sar-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-[N-Me]Nle-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-[N-Me]Phe-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Phe-OH;

«Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида» с последующим;

«Способ В полного снятия защиты» с последующим;

«Способ С циклизации» с последующим.

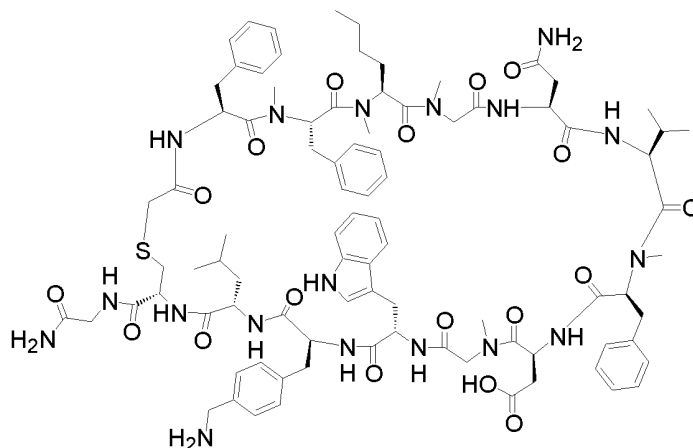
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,8 мг, а его

расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа в соответствии с условиями проведения анализа D и E составляла 97%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 880,7 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 880,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3213



Соединение согласно примеру 3213

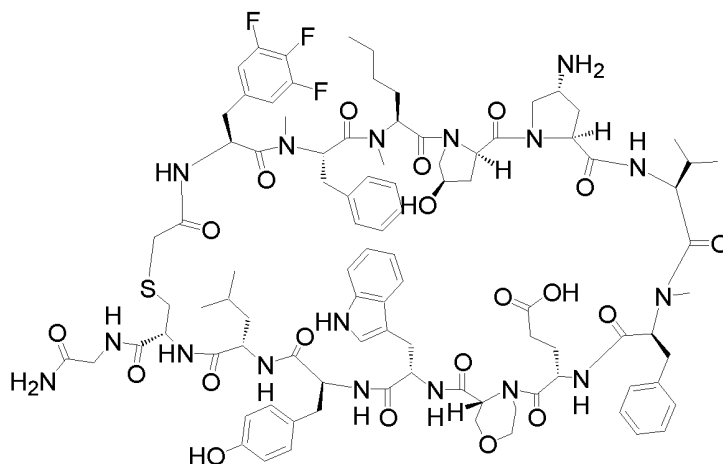
Соединение согласно примеру 3213 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика A присоединения хлорацетилхлорида», «Способ B полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-65% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 887,9 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 887,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3216



Соединение согласно примеру 3216

Соединение согласно примеру 3216 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

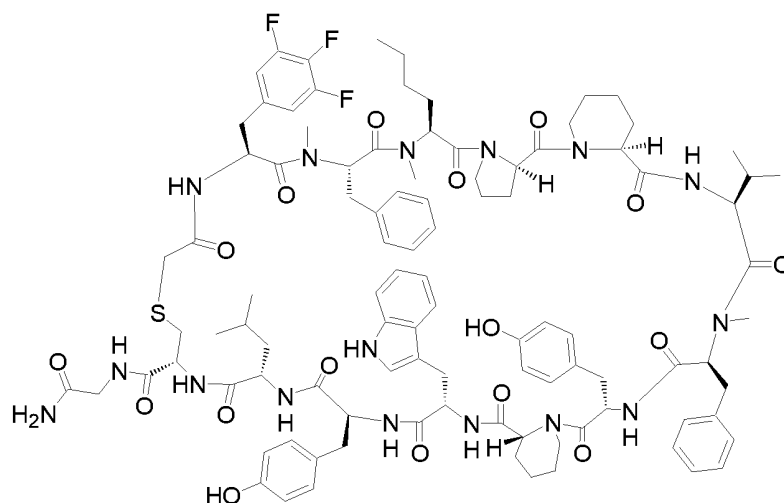
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; градиент: 25-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 949,2 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 949,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3217



Соединение согласно примеру 3217

Соединение согласно примеру 3217 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; градиент: 35-85% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,43 мин; ESI-MS(+) m/z 956,8 (M+2H).

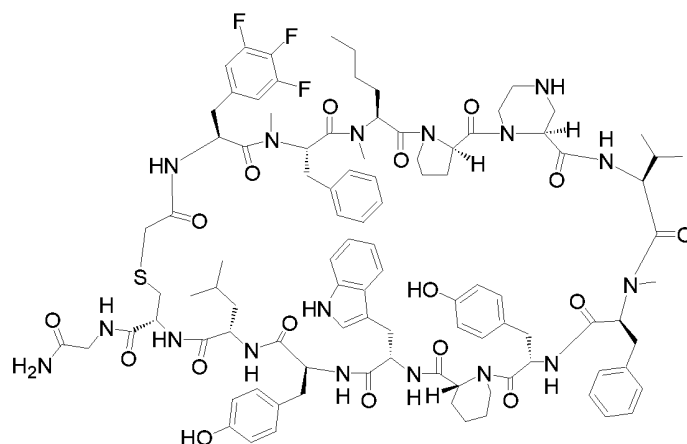
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,43 мин; ESI-MS(+) m/z 957,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 956,4613 (M+2H).

Обнаружено: 956,4604 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3218



Соединение согласно примеру 3218

Соединение согласно примеру 3218 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,12 мин; ESI-MS(+) m/z 957,2 (M+2H).

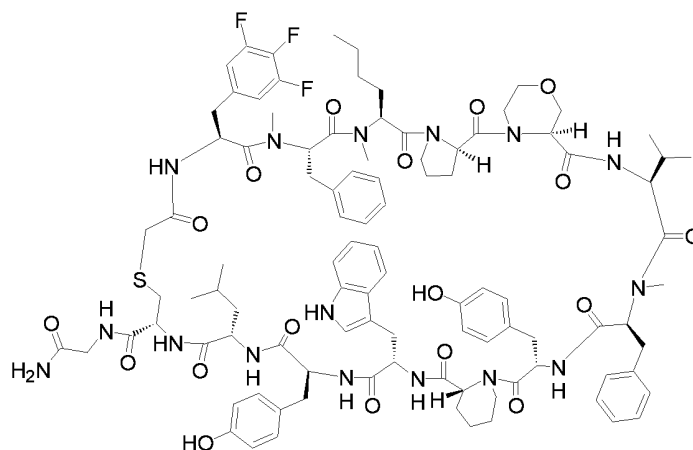
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 957,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 956,9590 (M+2H)

Обнаружено: 956,9582 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3219



Соединение согласно примеру 3219

Соединение согласно примеру 3219 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика A присоединения хлорацетилхлорида», «Способ B полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм,

частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,26 мин; ESI-MS(+) m/z 957,9 (M+2H).

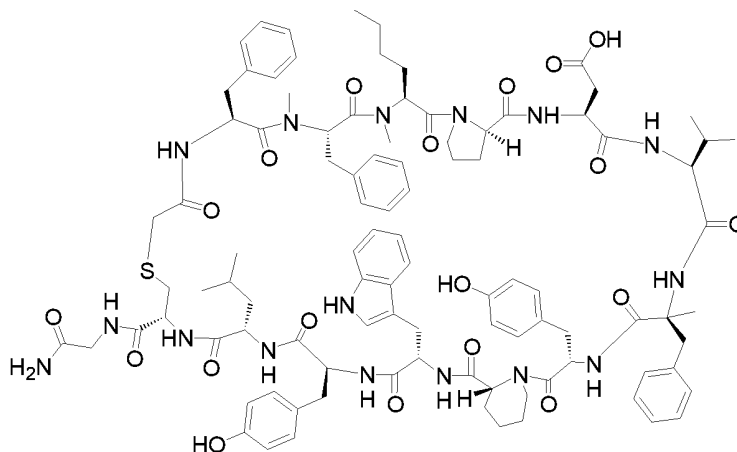
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,26 мин; ESI-MS(+) m/z 958,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 956,4510 (M+2H)

Обнаружено: 956,4493 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3220



Соединение согласно примеру 3220

Соединение согласно примеру 3220 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 932,0 (M+2H).

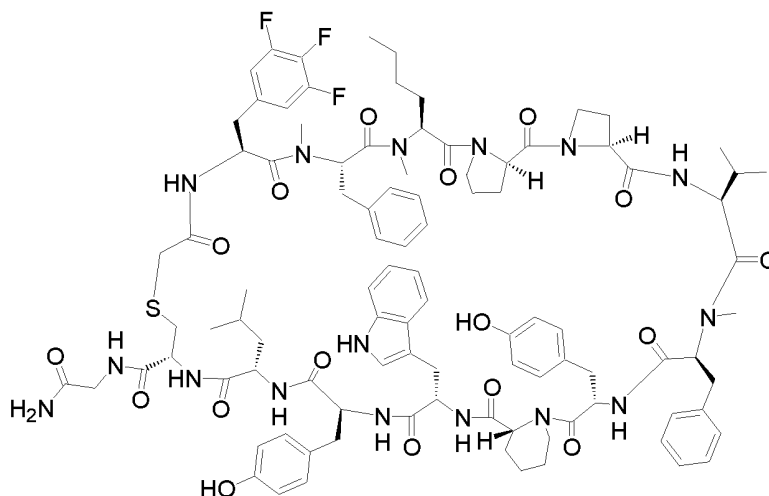
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 932,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 931,4547 (M+2H)

Обнаружено: 931,4536 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3221



Соединение согласно примеру 3221

Соединение согласно примеру 3221 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину»,

«Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94% в соответствии с условиями проведения анализа D и E.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,22 мин; ESI-MS(+) m/z 942,1 (M+2H).

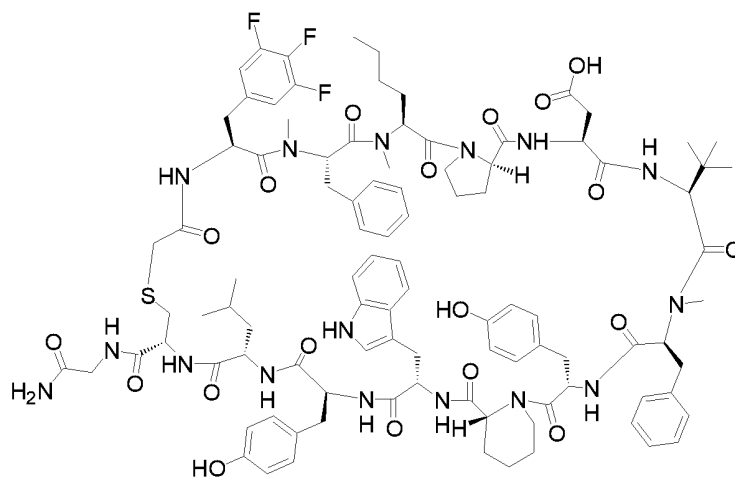
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,20 мин; ESI-MS(+) m/z 943,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 942,4457 (M+2H)

Обнаружено: 942,4445 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3222



Соединение согласно примеру 3222

Соединение согласно примеру 3222 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление

процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna 20x250 частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 35-95% В в течение 50 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 95% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота составляла 99% в соответствии с условиями проведения HPLC анализа В с использованием градиента от 35% до 85% буфера В в течение 30 мин.

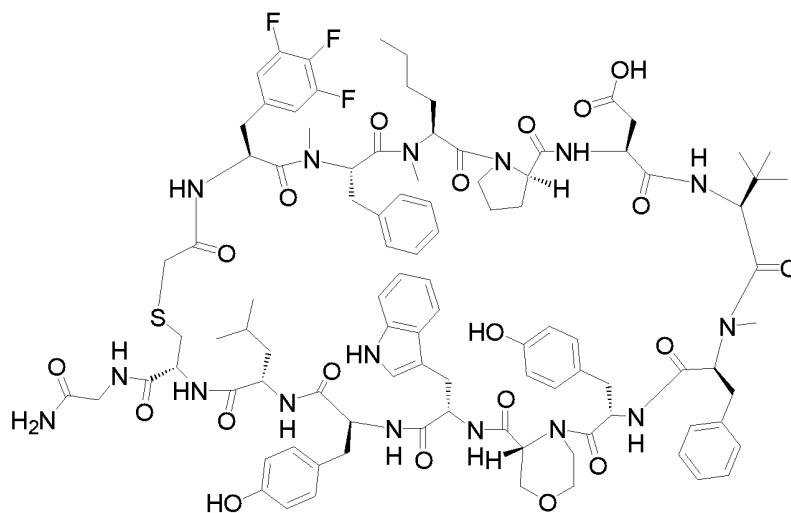
Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 966,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 965,4484 (M+2H)

Обнаружено: 965,4473 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3223



Соединение согласно примеру 3223

Соединение согласно примеру 3223 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna 20x250 частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 35-95% В в течение 50 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 95% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота составляла 98% в соответствии с условиями проведения HPLC анализа В с использованием градиента от 35% to 85% буфера В в течение 30 мин.

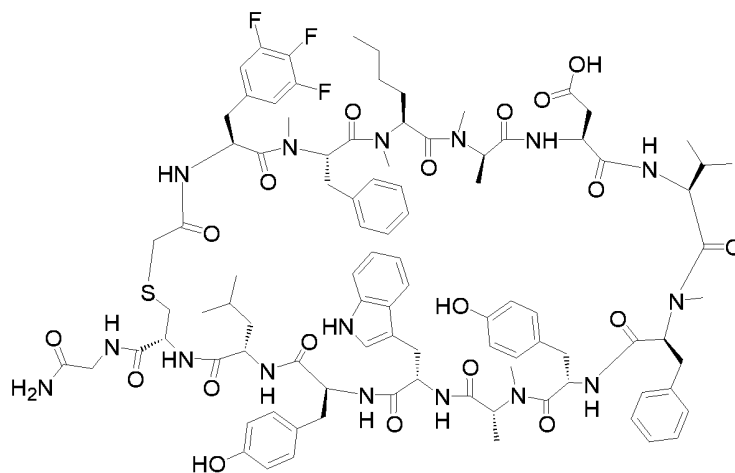
Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 966,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 966,4381 (M+2H)

Обнаружено: 966,4375 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3224



Соединение согласно примеру 3224

Соединение согласно примеру 3224 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97% в соответствии с условиями проведения LC/MS анализа Е.

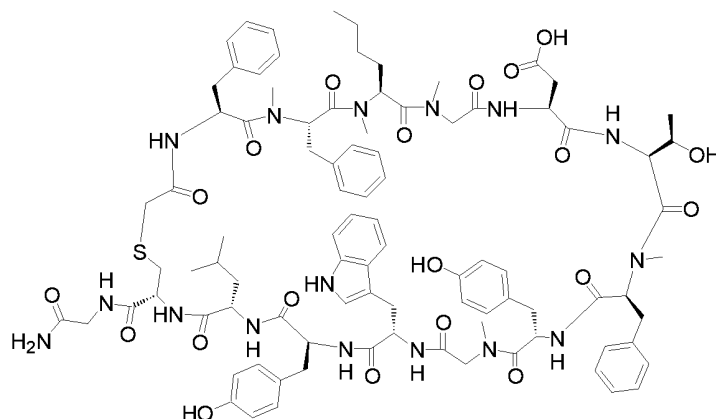
Условие Е проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 939,31 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 939,4328 (M+2H)

Обнаружено: 939,4322 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3225



Соединение согласно примеру 3225

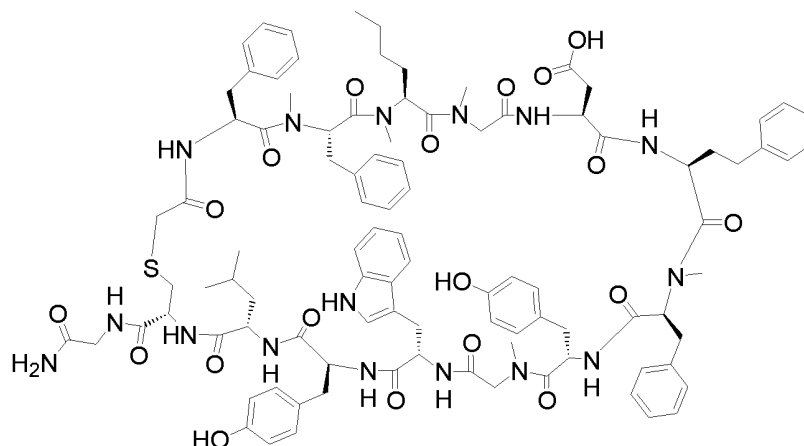
Соединение согласно примеру 3225 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96% в соответствии с условиями проведения анализа Е и G.

Условие Е проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 898,5 (M-2H).

Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 899,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3226



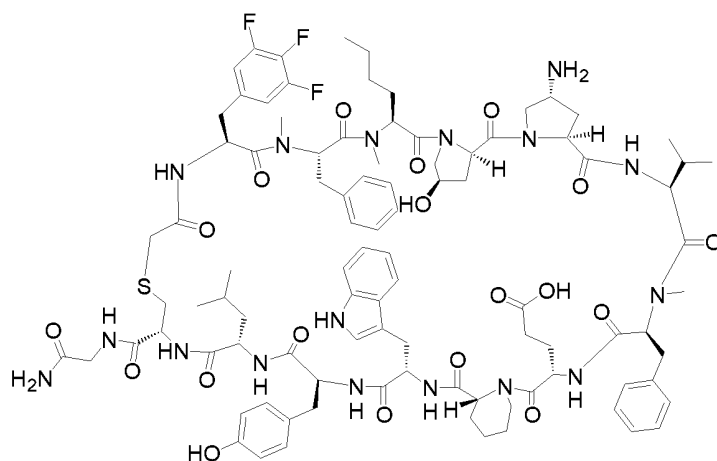
Соединение согласно примеру 3226

Соединение согласно примеру 3226 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95% в соответствии с условиями проведения LC/MS анализа Е.

Условие Е проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(-) m/z 928,9 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 3227



Соединение согласно примеру 3227

Соединение согласно примеру 3227 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97% в соответствии с условиями проведения анализа Е и G.

Условие Е проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 947,7 (M+2H).

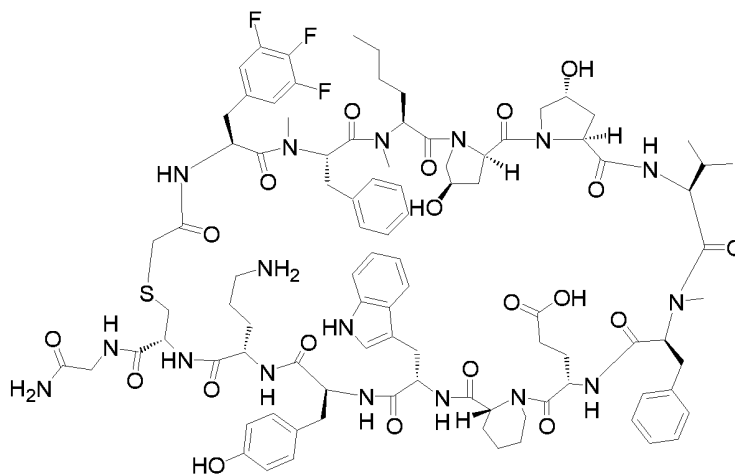
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 948,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 947,9461 (M+2H)

Обнаружено: 949,9449 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3228



Соединение согласно примеру 3228

Соединение согласно примеру 3228 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика A присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в соответствии с условиями проведения анализа Е и G.

Условие Е проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(-) m/z 947,7 (M-2H).

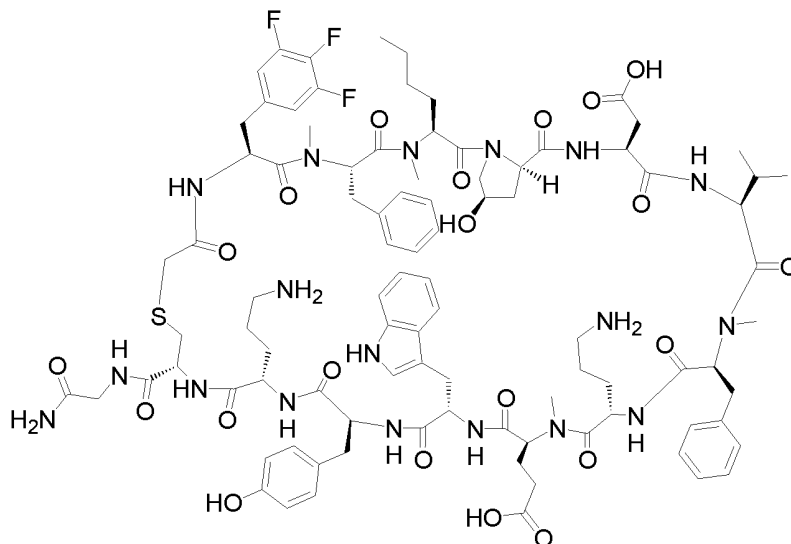
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,41 мин; ESI-MS(+) m/z 949,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 948,9357 (M+2H)

Обнаружено: 948,9354 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3229



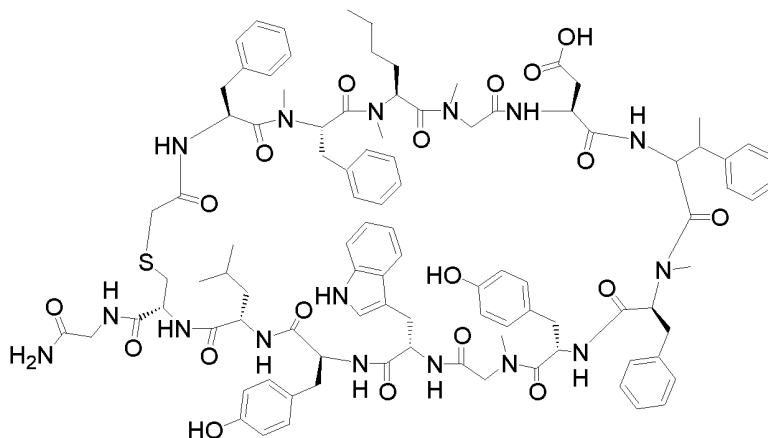
Соединение согласно примеру 3229

Соединение согласно примеру 3229 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95% в соответствии с условиями проведения анализа Е и G.

Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,443 мин; ESI-MS(+) m/z 965,55 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3230



Соединение согласно примеру 3230

Соединение согласно примеру 3230 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna 20x250 частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 45-95% В в течение 55 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 95% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Получали четыре изомера (изомеры 3230-А, 3230-В, 3230-С и 3230-Д). Выходы изомеров продукта 3230-А, 3230-В, 3230-С и 3060-Д составляли 7,5 мг, 9,3 мг, 0,66 мг и 0,72 мг, соответственно, а их расчетная чистота составляла 97%, 97,5%, 99% и 84 %, соответственно, согласно условиям проведения HPLC анализа В с использованием градиента от 35% до 90% буфера В в течение 30 мин при 60° С.

Условие А проведения LC/MS анализа: изомер 3230-А: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 930,1 (M+2H).

Условие А проведения LC/MS анализа: изомер 3230-B: время удерживания = 1,55 мин;
ESI-MS(+) m/z 930,0 (M+2H).

Условие А проведения LC/MS анализа: изомер 3230-C: время удерживания = 1,55 мин;
ESI-MS(+) m/z 929,8 (M+2H).

Условие А проведения LC/MS анализа: изомер 3230-D: время удерживания = 1,67 мин;
ESI-MS(+) m/z 930,2 (M+2H).

3230-A:

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 929,4391 (M+2H)

Обнаружено: 929,4371 (M+2H)

3230-B:

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 929,4391 (M+2H)

Обнаружено: 929,4372 (M+2H)

3230-C:

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 929,4391 (M+2H)

Обнаружено: 929,4380 (M+2H)

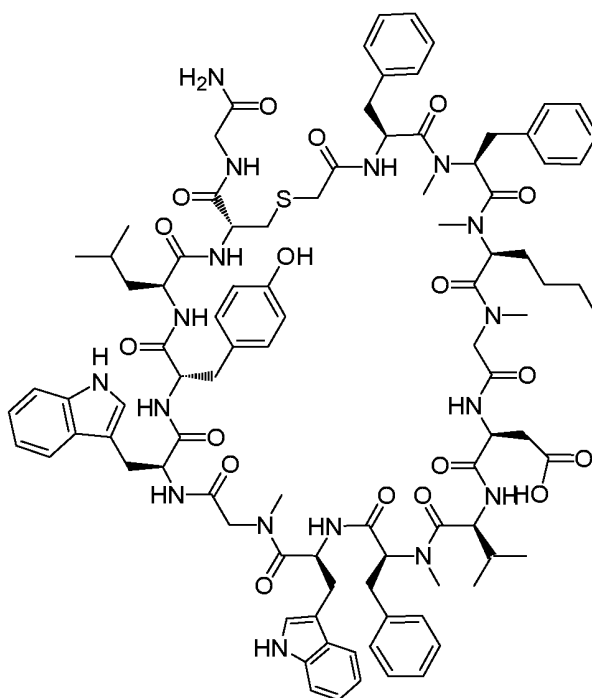
3230-D:

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 929,4391 (M+2H)

Обнаружено: 929,4379 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3231



Соединение согласно примеру 3231

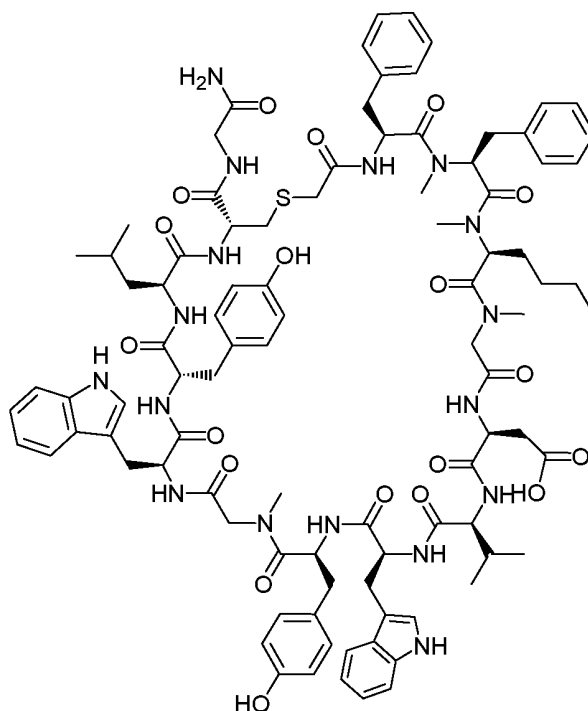
Соединение согласно примеру 3231 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,652 мин; ESI-MS(+) m/z 910,40 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,801 мин; ESI-MS(+) m/z 910,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3232



Соединение согласно примеру 3232

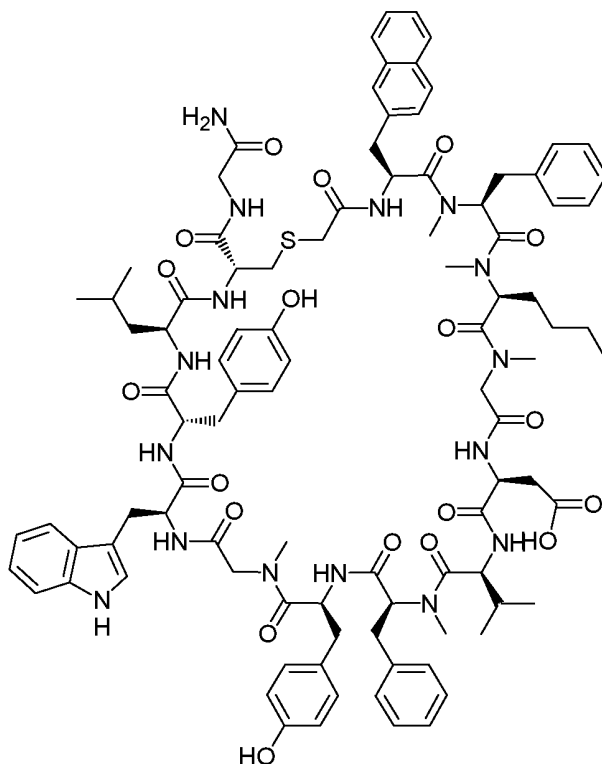
Соединение согласно примеру 3232 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,499 мин; ESI-MS(+) m/z 911,70 ($M+2H$).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,633 мин; ESI-MS(+) m/z 911,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3233



Соединение согласно примеру 3233

Соединение согласно примеру 3233 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

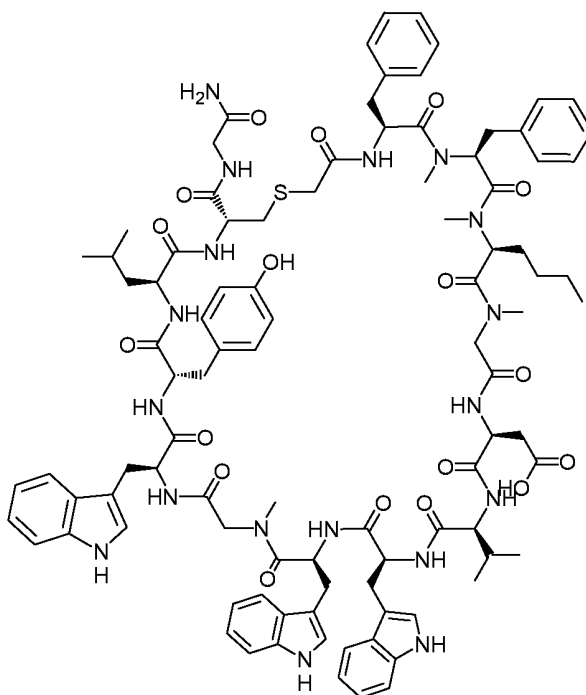
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили

методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,662 мин; ESI-MS(+) m/z 923,70 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,823 мин; ESI-MS(+) m/z 923,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3234



Соединение согласно примеру 3234

Соединение согласно примеру 3234 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика A присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

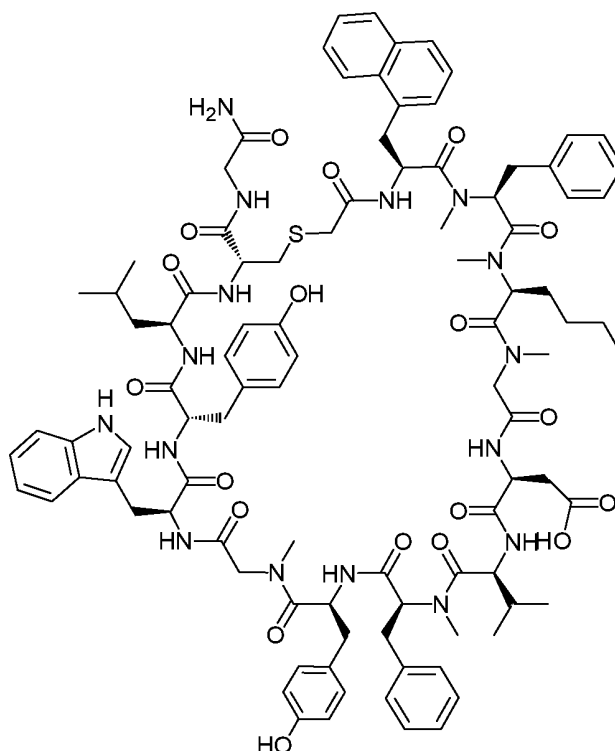
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% B в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость

элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,585 мин; ESI-MS(+) m/z 922,60 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,724 мин; ESI-MS(+) m/z 924,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3235



Соединение согласно примеру 3235

Соединение согласно примеру 3235 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика A присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

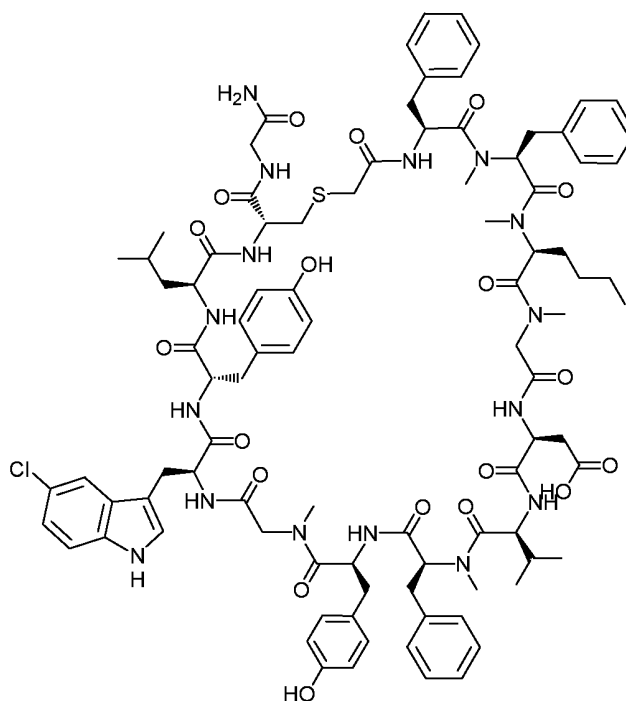
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы

размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 923,8 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,99 мин; ESI-MS(+) m/z 924,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3236



Соединение согласно примеру 3236

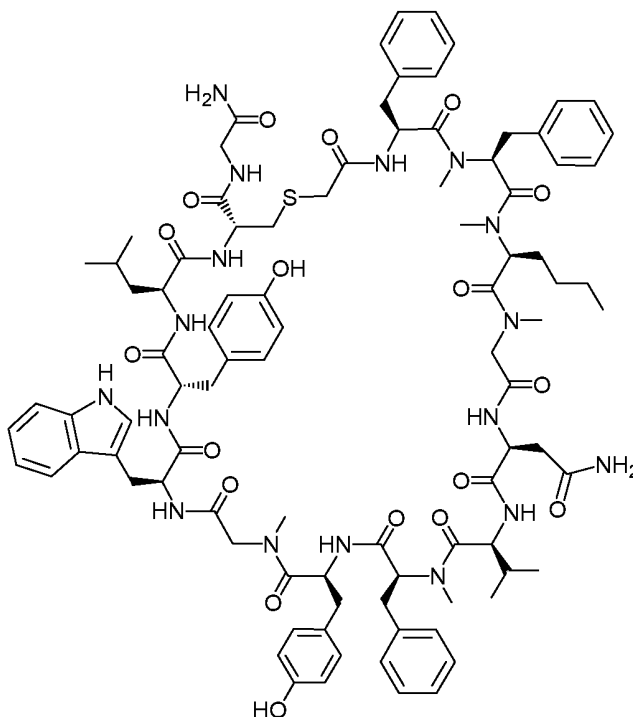
Соединение согласно примеру 3236 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 916,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 916,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3237



Соединение согласно примеру 3237

Соединение согласно примеру 3237 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного

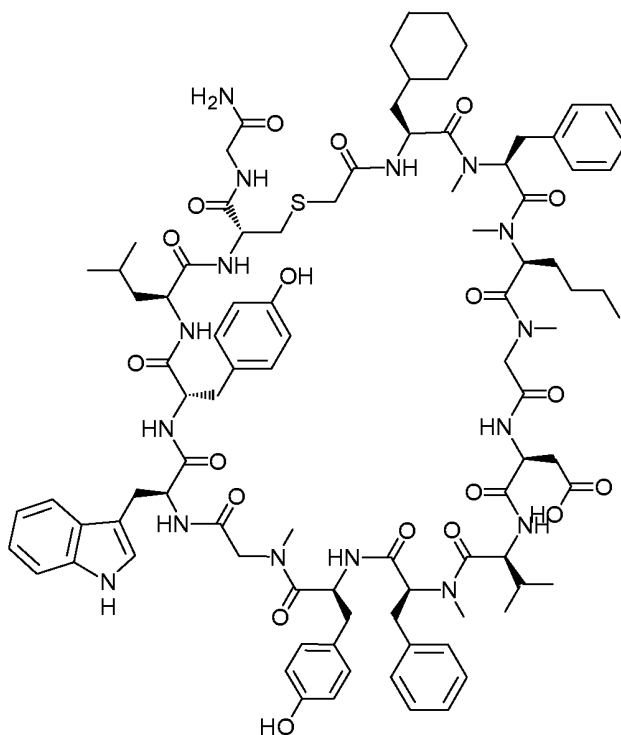
присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 898,4 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 898,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3238



Соединение согласно примеру 3238

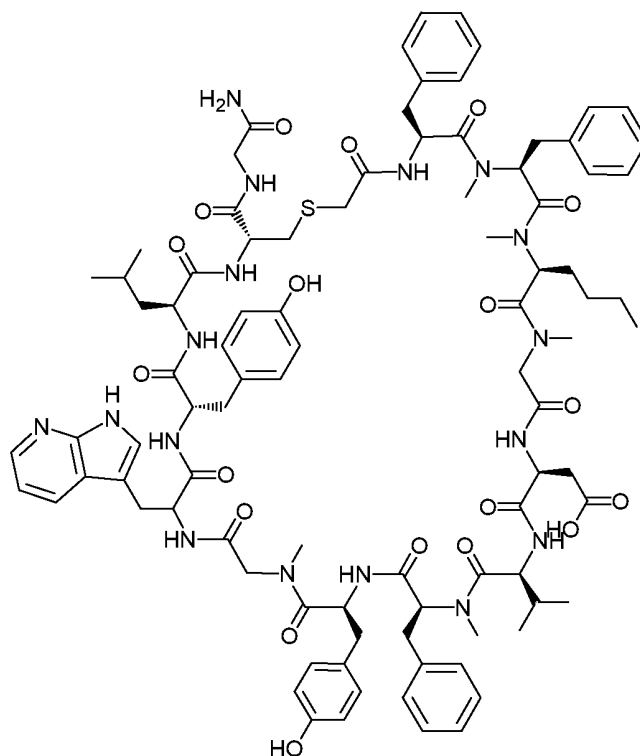
Соединение согласно примеру 3238 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 91%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 902,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,98 мин; ESI-MS(+) m/z 902,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3239



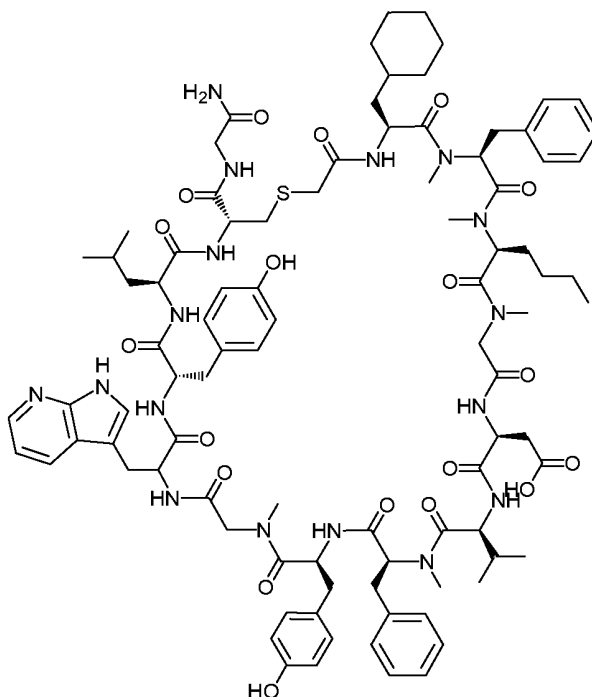
Соединение согласно примеру 3239

Соединение согласно примеру 3239 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Защищенный Fmoc 7-аза-Trp остаток присоединяли в виде рацемата.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в виде смеси диастереомеров. Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 899,8 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 899,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3240



Соединение согласно примеру 3240

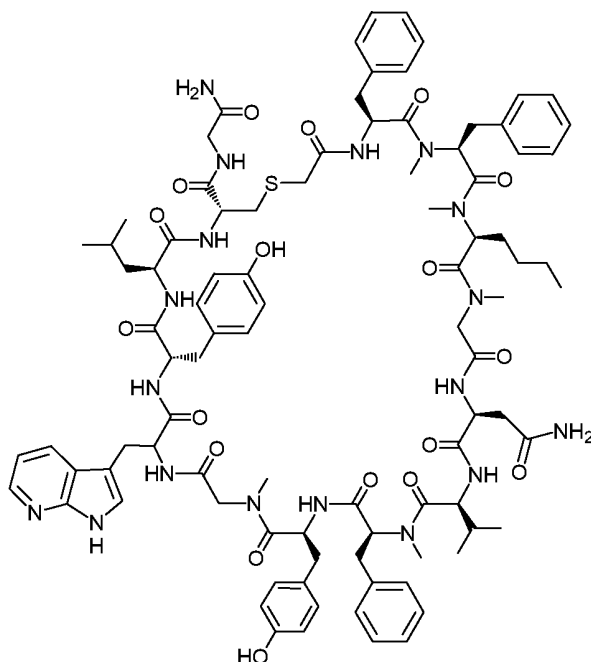
Соединение согласно примеру 3240 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Защищенный Fmoc 7-аза-Trp остаток присоединяли в виде рацемата.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили

методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97% в виде смеси диастереомеров. Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 902,5 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 902,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3241



Соединение согласно примеру 3241

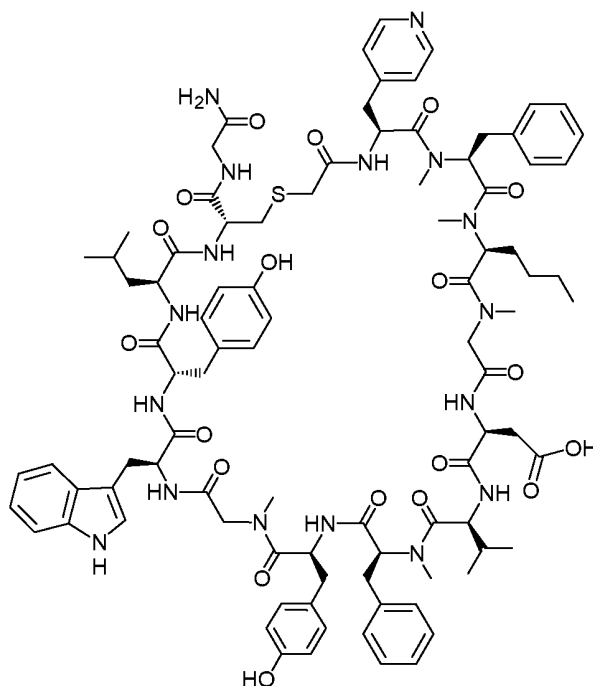
Соединение согласно примеру 3241 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации». Защищенный Fmoc 7-аза-Trp остаток присоединяли в виде рацемата.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55%

В течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в виде смеси диастереомеров.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 898,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3242



Соединение согласно примеру 3242

Соединение согласно примеру 3242 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

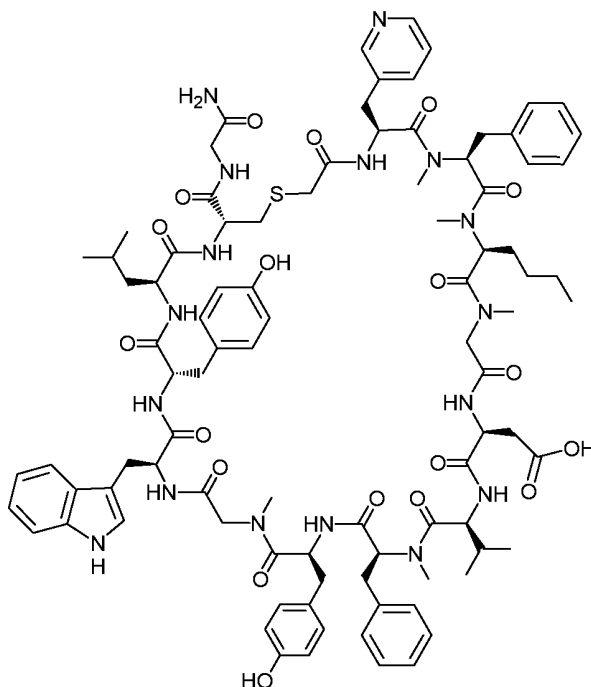
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы

размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 899,5 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 899,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3243



Соединение согласно примеру 3243

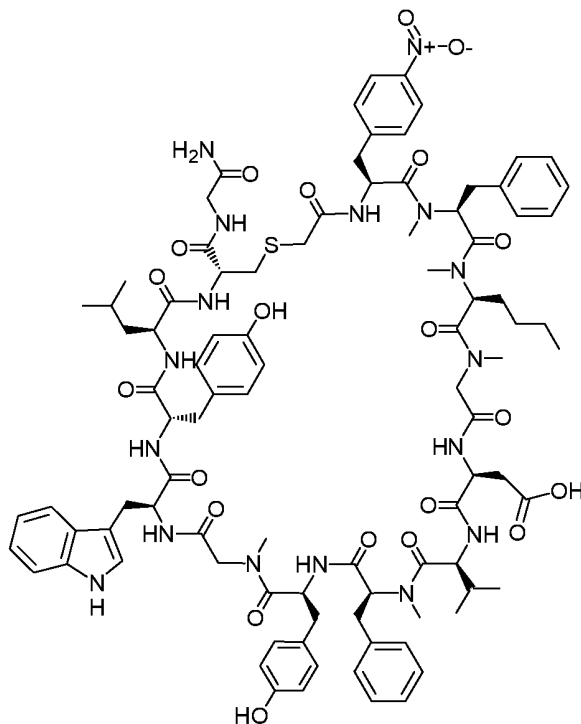
Соединение согласно примеру 3243 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 899,5 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 899,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3244



Соединение согласно примеру 3244

Соединение согласно примеру 3244 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного

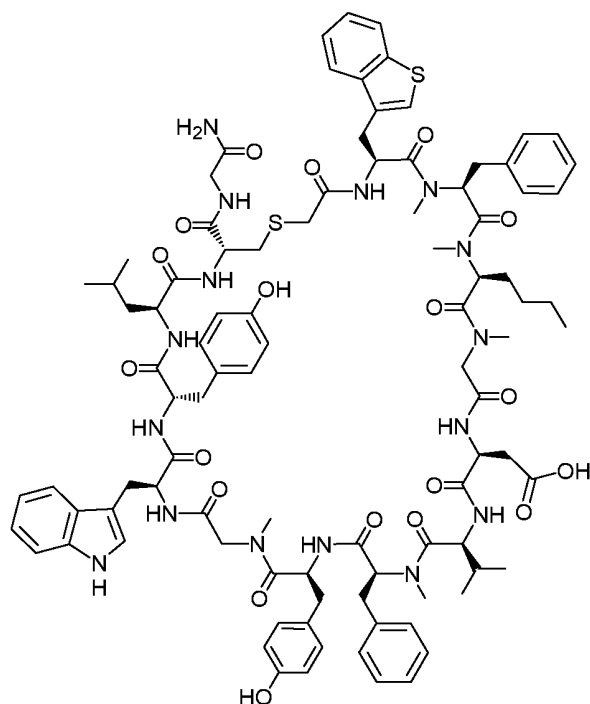
присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-70% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 921,3 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 922,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3245



Соединение согласно примеру 3245

Соединение согласно примеру 3245 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

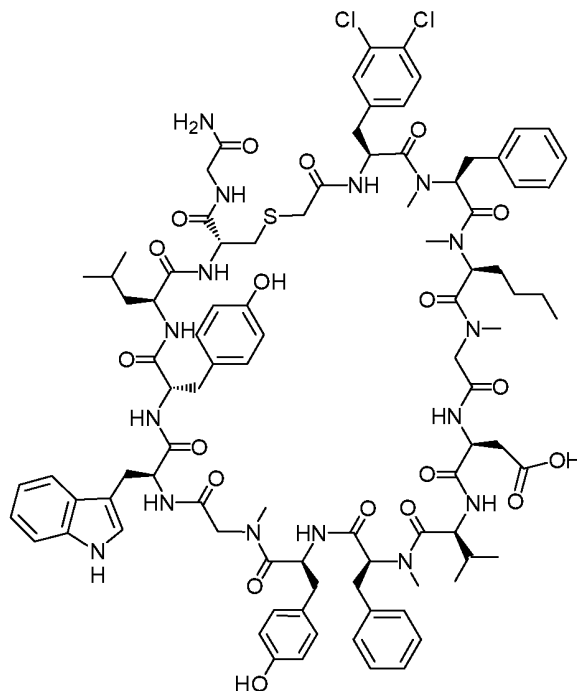
3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-75% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 927,1 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 927,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3246



Соединение согласно примеру 3246

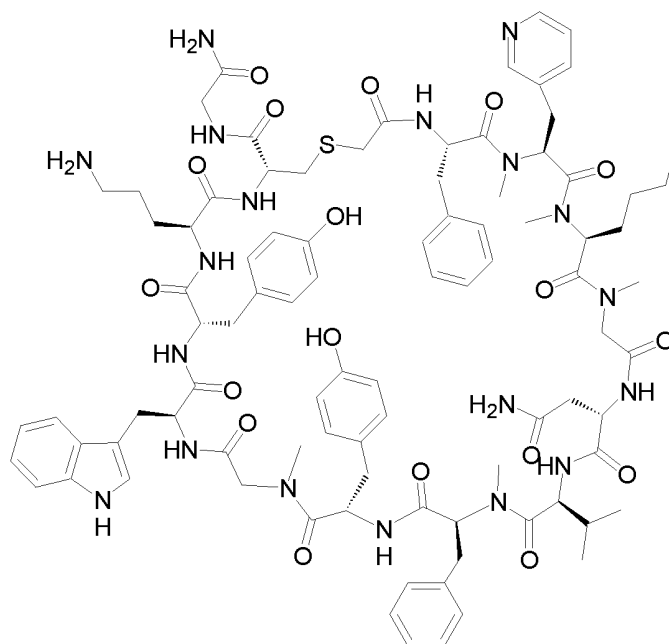
Соединение согласно примеру 3246 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ G полного снятия защиты» и «Способ C циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18 300, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-65% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 932,9 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,97 мин; ESI-MS(+) m/z 932,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 3614



Соединение согласно примеру 3614

Соединение согласно примеру 3614 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика N-метилирования на смоле» для N-метилирования Fmoc-3-PyAla-OH, «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Fmoc-3-PyAla-OH (2,5 экв.) присоединяли вручную с использованием HATU (2,5 экв.) и NMM (2,5 экв.) в порядке способа присоединения с последующей второй стадией присоединения вручную Fmoc-Phe-OH (5 экв.) с использованием HATU (5 экв.) и NMM (5 экв.) в порядке способа присоединения.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 30-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 899,6 (M+2H).

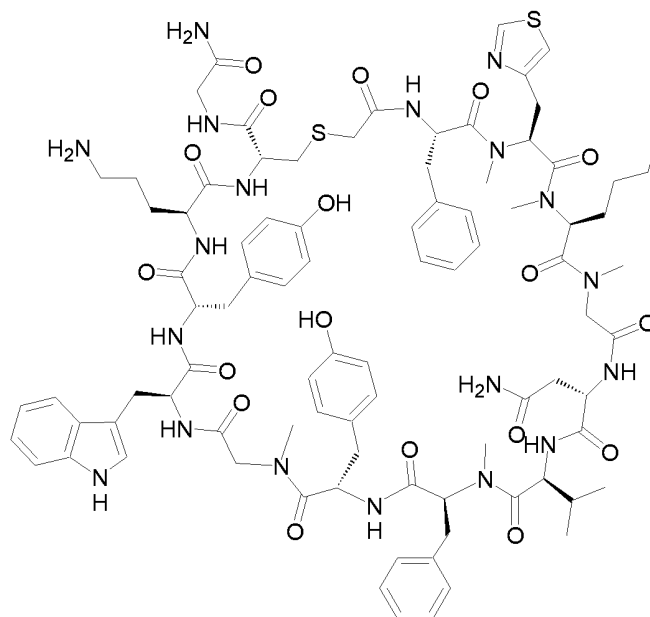
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 899,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 898,9345 (M+2H)

Обнаружено: 898,9345 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3616



Соединение согласно примеру 3616

Соединение согласно примеру 3616 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика N-метилирования на смоле» для N-метилирования Fmoc-4-тиазол-ala-OH, «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Fmoc-3-(Тиазол-4-ил)-Ala-OH (2,5 экв.) присоединяли вручную с использованием HATU (2,5 экв.) и NMM (2,5 экв.) в порядке способа присоединения, с последующей второй стадией присоединения вручную Fmoc-Phe-OH (5 экв.) с использованием HATU (5 экв.) и NMM (5 экв.) в порядке способа присоединения.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 902,1 (M+2H).

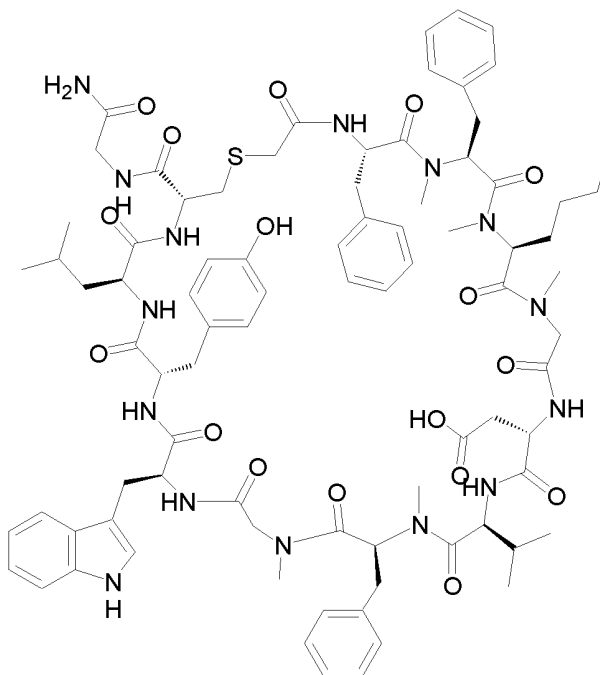
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 902,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 901,9127 (M+2H)

Обнаружено: 901,9130 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3617



Соединение согласно примеру 3617

Соединение согласно примеру 3617 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: Phenomenex Luna 5u C18(2) 250 x 21,2 AXIA, 100A Ser.#520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем в течение 5 минут градиент до 85% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Продукт растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали с получением белого аморфного твердого вещества. Выход продукта составлял 1,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 90%.

Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 817,2 (M+2H).

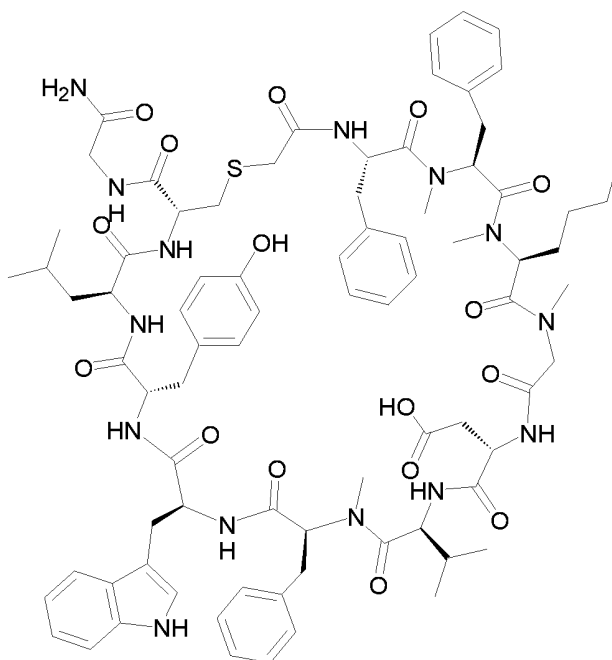
Условие С проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 1632,8 (M+H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 816,8996 (M+2H)

Обнаружено: 816,8968 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3618



Соединение согласно примеру 3618

Соединение согласно примеру 3618 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC с использованием следующих условий: колонка: Phenom Luna 5u C18(2) 250 x 21,2 AXIA, 100A Ser.#520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем в течение 5 минут градиент до 85% В; скорость элюции: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Продукт растворяли в минимальном количестве ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали с получением белого аморфного твердого вещества. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 781,7 (M+2H).

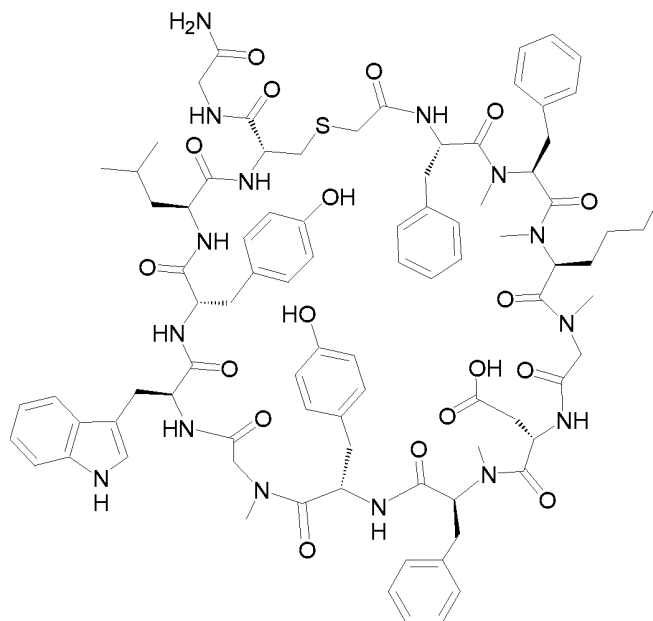
Условие С проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 1561,8 (M+H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 781,3810 (M+2H)

Обнаружено: 781,3778 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3628



Соединение согласно примеру 3628

Соединение согласно примеру 3628 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие

целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,97 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 849,2 (M+2H).

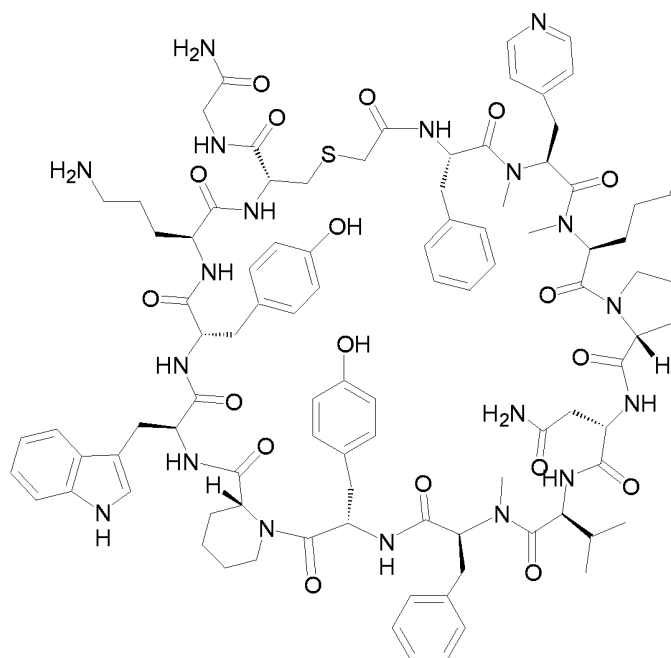
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 849,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 848,8971 (M+2H)

Обнаружено: 848,8962 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3637



Соединение согласно примеру 3637

Соединение согласно примеру 3637 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика N-метилирования на смоле» для N-метилирования Fmoc-4-Py-ala-OH, «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Fmoc-4-PyAla-OH (10 экв.) присоединяли вручную с использованием

НАТУ (10 экв.) и NMM (20 экв.) в порядке способа присоединения, с последующей второй стадией присоединения вручную Fmoc-Phe-OH (5 экв.) с использованием НАТУ (5 экв.) и NMM (10 экв.) в порядке способа присоединения.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,78 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 932,5 (M+2H).

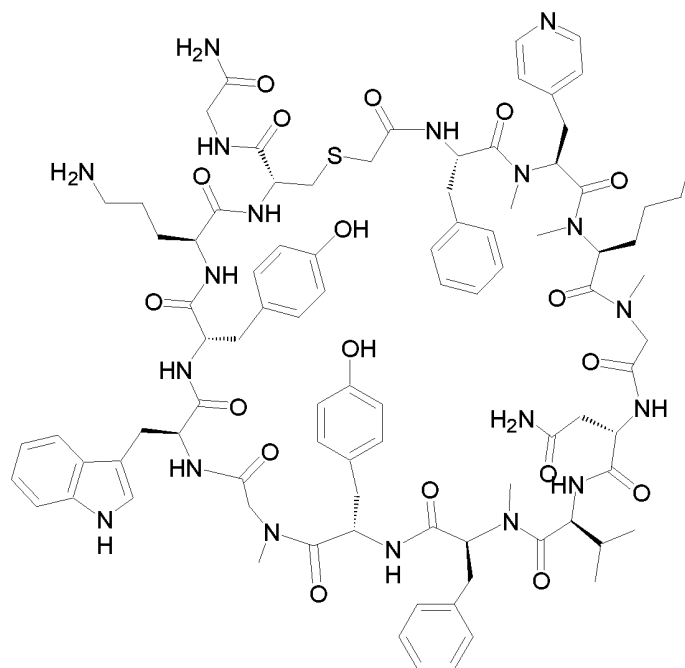
Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 932,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 931,9580 (M+2H)

Обнаружено: 931,9557 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3638



Соединение согласно примеру 3638

Соединение согласно примеру 3638 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика N-метилирования на смоле» для N-метилирования Fmoc-4-Py-ala-OH, «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Fmoc-4-PyAla-OH (10 экв.) присоединяли вручную с использованием HATU (10 экв.) и NMM (20 экв.) в порядке способа присоединения, с последующей второй стадией присоединения вручную Fmoc-Phe-OH (5 экв.) с использованием HATU (5 экв.) и NMM (10 экв.) в порядке способа присоединения.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Разделение приводило к получению двух изомеров. Выход первого изомера, 3638-А,

составлял 1,66 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 91%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,07 мин; ESI-MS(+) m/z 899,5 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,08 мин; ESI-MS(+) m/z 899,4 (M+2H).

Выход второго изомера, 3638-B, составлял 7,56 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 899,2 (M+2H).

Условие E проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 899,5 (M+2H).

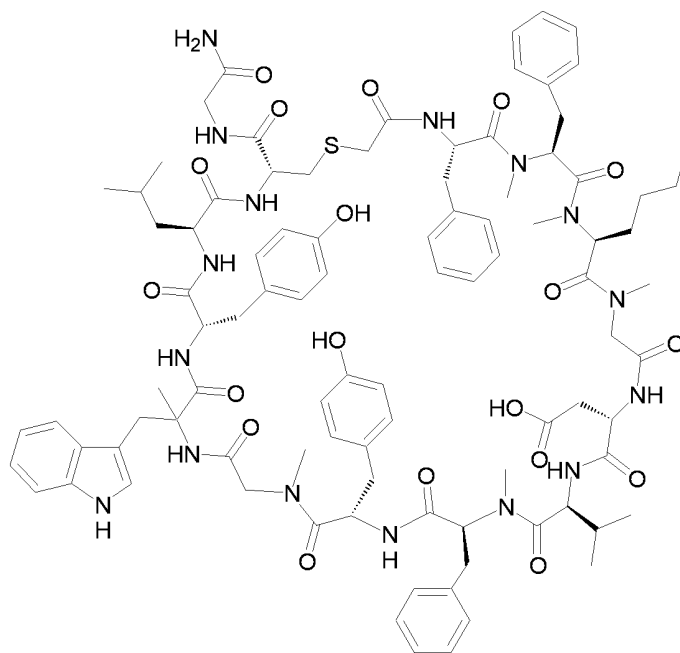
3638-B:

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 898,9345 (M+2H)

Обнаружено: 898,9331 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3639



Соединение согласно примеру 3639

Соединение согласно примеру 3639 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру

3210, состоящей из следующих общих методик: «Способ СЕМ А: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ СЕМ А: Стандартная методика присоединения», «Способ СЕМ А: Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика А присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, в виде смеси диастереомеров объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

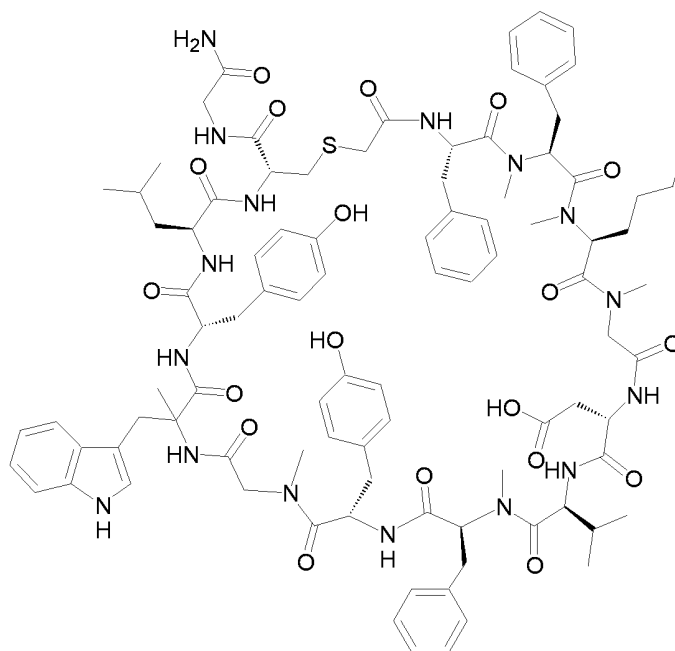
Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 903,45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: 905,4391 (M+2H)

Обнаружено: 905,4376 (M+2H)

Получение соединения согласно примеру 3640



Соединение согласно примеру 3640

Два диастереоизомера соединения согласно примеру 3639 разделяли методом сверхкритической жидкостной хроматографии (SFC) на системе Berger SFC MGII с использованием следующих условий: колонка: ES DEAP 25 X 2,1 см частицы размером 5 мкм; подвижная фаза 44/55 CO₂ / 95:5 MeOH: H₂O с 10 mM NH₄OAc.

Выход первого изомера, 3640-A, составлял 2,39 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 1812,1 (M+H).

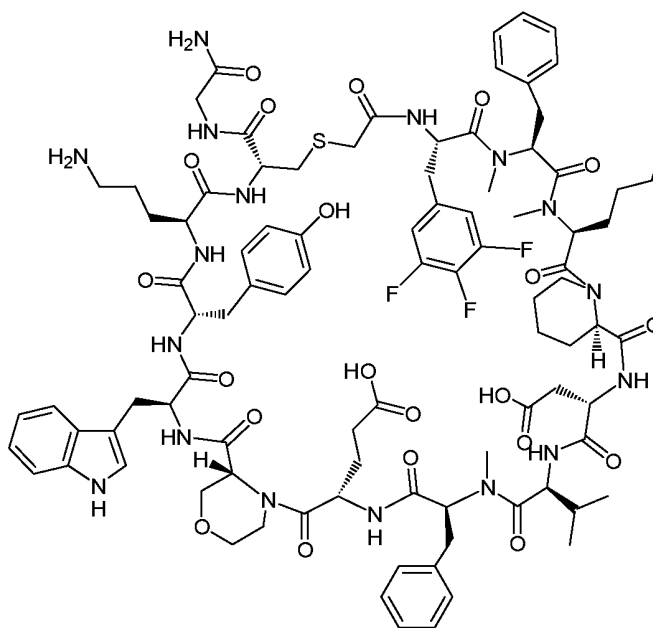
Условие С проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 1810,2 (M+H).

Выход второго изомера, 3640-B, составлял 2,15 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1812,1 (M+H).

Условие С проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1811,1 (M+H).

Получение соединения согласно примеру 3641



Соединение согласно примеру 3641

Соединение согласно примеру 3641 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. HATU и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодиимида (DIC) в DMF, и ему давали протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,9 мг, а его

расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 948,7 (M-2H).

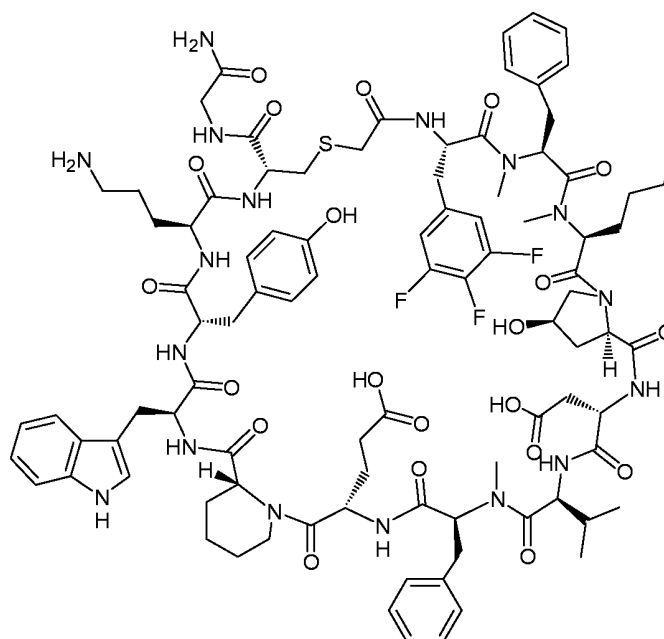
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 950,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 949,9253

Обнаружено: (M+2H) 949,9230

Получение соединения согласно примеру 3642



Соединение согласно примеру 3642

Соединение согласно примеру 3642 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. HATU и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение

Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодимида (DIC) в DMF, и ему позволяли протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M-2H).

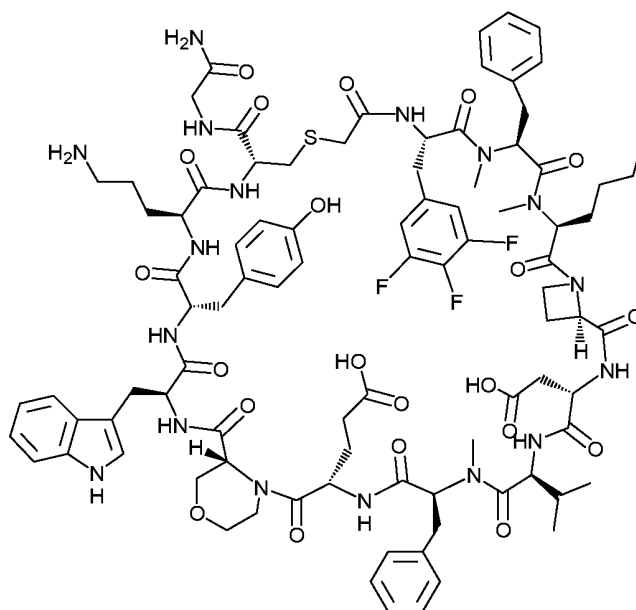
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 949,9253

Обнаружено: (M+2H) 949,9229

Получение соединения согласно примеру 3643



Соединение согласно примеру 3643

Соединение согласно примеру 3643 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. HATU и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодиимида (DIC) в DMF, и ему позволяли протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,8 мг, а его

расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 936,9 (M+2H).

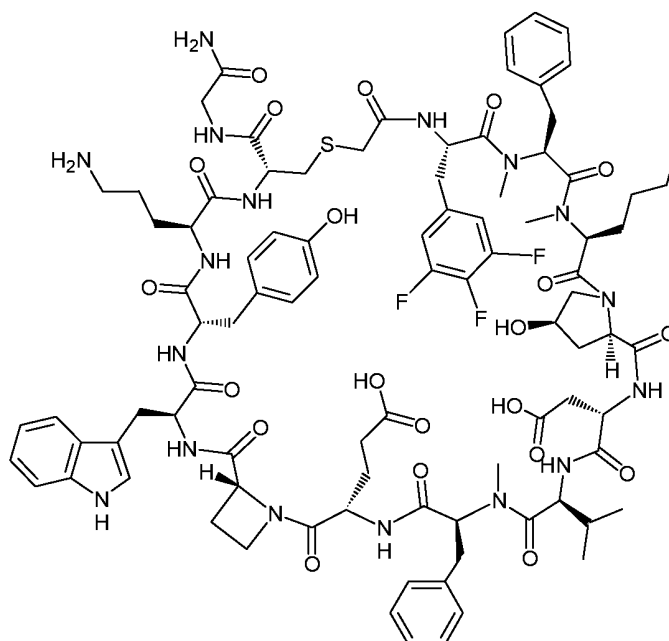
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 936,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 935,9097

Обнаружено: (M+2H) 935,9073

Получение соединения согласно примеру 3644



Соединение согласно примеру 3644

Соединение согласно примеру 3644 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. NATU и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение

Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодимида (DIC) в DMF, и ему позволяли протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 936,5 (M+2H).

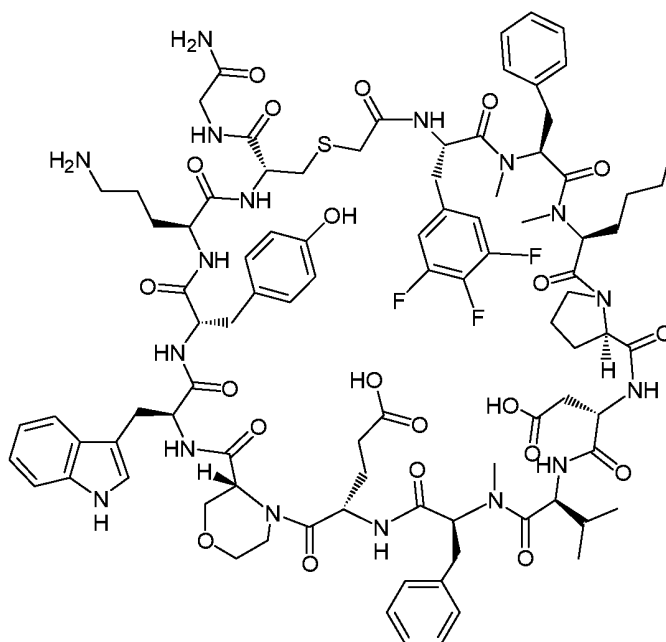
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 936,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 935,9097

Обнаружено: (M+2H) 935,9069

Получение соединения согласно примеру 3645



Соединение согласно примеру 3645

Соединение согласно примеру 3645 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. NUTU и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодиимида (DIC) в DMF, и ему позволяли протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 46,3 мг, а его

расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(-) m/z 941,05 (M-2H).

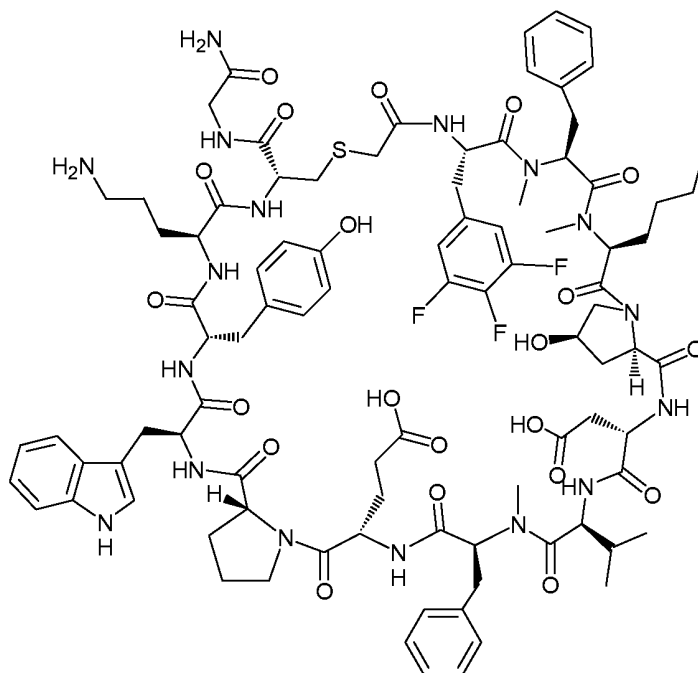
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 943,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 942,9175

Обнаружено: (M+2H) 942,9159

Получение соединения согласно примеру 3646



Соединение согласно примеру 3646

Соединение согласно примеру 3646 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3212, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Prelude A: Методика А присоединения хлорацетилхлорида», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации». Присоединение Fmoc-Val-OH к пептидил-смоле осуществляли с использованием 10 экв. аминокислоты, 10 экв. HATU

и 20 экв. NMM и продолжали в течение 10 часов. Заключительное присоединение Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH осуществляли вручную с использованием 1,5 экв. аминокислоты, 1,65 экв. 7-азабензотриазола (HOAt) и 1,58 экв. N,N-диизопропилкарбодиимида (DIC) в DMF, и ему позволяли протекать в течение 60 часов.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 250 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98% в соответствии с условиями D и G проведения LC/MS анализа.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).

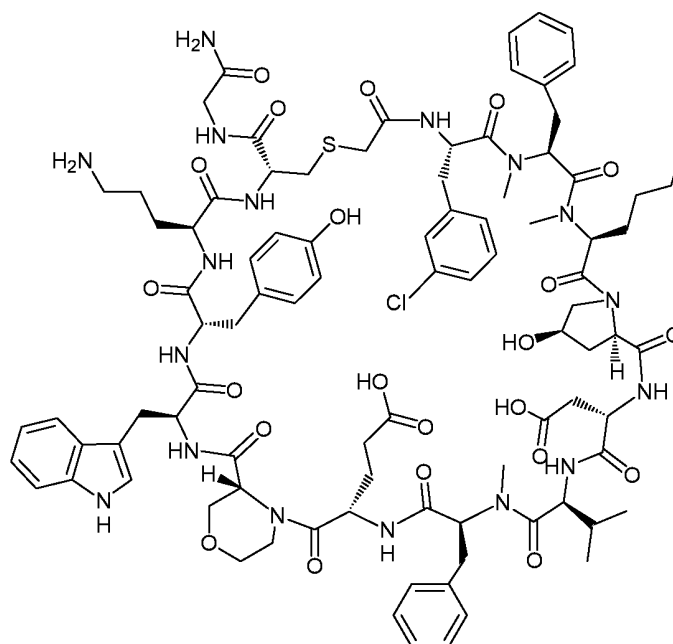
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 943,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 942,9175

Обнаружено: (M+2H) 942,9152

Получение соединения согласно примеру 3647



Соединение согласно примеру 3647

В полипропиленовую реакционную пробирку Symphony для проведения твердофазного синтеза емкостью 40 мл добавляли смолу Sieber (140 мг, 0,100 ммоль) и реакционный сосуд помещали на синтезатор пептидов Symphony. Затем последовательно осуществляли следующие методики:

«Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы» с последующим;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Gly-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Cys(Trt)-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Leu-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Tyr(tBu)-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Trp(Boc)-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующей Fmoc-(D)-морфолино-3-карбоновой кислотой;

«Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Glu(OtBu)-OH;

«Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-

[N-Me]Phe-OH;

«Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Val-OH;

«Способ Symphony A: Одностадийная методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-Asp(OtBu)-OH;

«Способ Symphony A: Одностадийная методика стандартного присоединения» с последующим Fmoc-(D)-cis-Pro(4-OH)-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-[N-Me]Nle-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-[N-Me]Phe-OH;

«Способ Prelude A: Методика присоединения к вторичному амину» с последующим Fmoc-Phe(3-Cl)-OH;

«Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования» с последующим;

«Способ B полного снятия защиты» с последующим;

«Способ C циклизации» с последующим.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% B; скорость элюции: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(-) m/z 939,8 (M-2H).

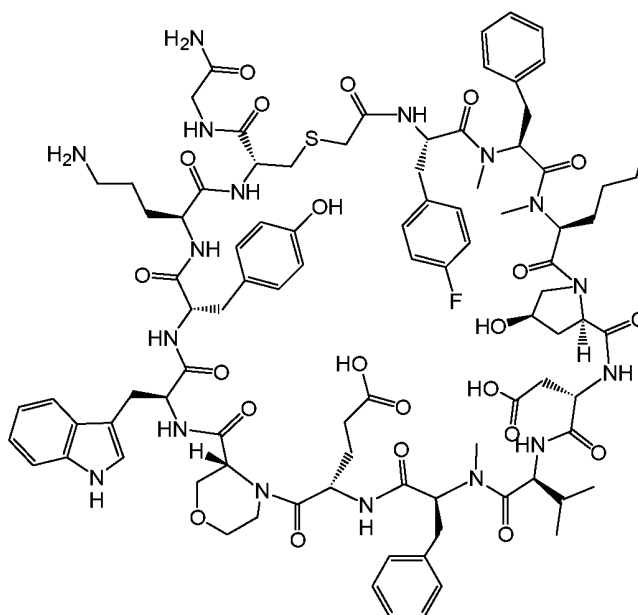
Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,9 мин; ESI-MS(+) m/z 941,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 940,9096

Обнаружено: (M+2H) 940,9063

Получение соединения согласно примеру 3648



Соединение согласно примеру 3648

Соединение согласно примеру 3648 получали на смоле Rink в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 3647, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину», «Способ Symphony B: Методика заключительного кэпирования», «Способ В полного снятия защиты» и «Способ С циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие D проведения LC/MS анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(-) m/z 931,1 (M-2H).

Условие G проведения LC/MS анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 933,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z:

Рассчитано: (M+2H) 932,9244

Обнаружено: (M+2H) 932,9200

Данные анализа:

Масс-спектрометрия: «ESI-MS(+)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-MS(-)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(+)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(-)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения «*m/z*». Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условия А проведения анализа:

колонка: Waters VEN C18, 2,0 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил:вода = 5/95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил:вода = 95/5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% В; поток: 1 мл/ мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия В проведения анализа:

колонка: Waters VEN C18, 2,0 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: метанол/вода = 5/95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: метанол/вода = 95/5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% В; поток: 0,5 мл/ мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия С проведения анализа:

колонка: Waters Aquity VEN C18 2,1 X 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA;

температура: 40°C; градиент: 0%B, 0-100% B в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% B; поток: 0,8 мл/ мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия D проведения анализа:

колонка: Waters Aquity VEN C18 2,1 X 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: метанол с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: 0%B, 0-100% B в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% B; поток: 0,8 мл/ мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Общие методики:

Способ Prelude A:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technologies). Если не указано иное, то все методики проводили в полипропиленовой пробирке объемом 10 мл, снабженной нижней фриттой; если масштаб реакции превышал 0,100 ммоль, то использовали снабженную нижней фриттой полипропиленовую пробирку объемом 40 мл. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Prelude как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. «Периодическое перемешивание» описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 секунд и происходит каждые 30 секунд. Растворы хлорацетилхлорида в DMF использовали в течение 24 ч после приготовления. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Растворы HATU использовали в течение 5 суток после приготовления. DMF = диметилформамид; HATU = 1-[бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; DIPEA = диизопропилэтиламин; Rink = (2,4-диметоксифенил)(4-алкоксифенил)метанамин, где «4-алкокси» описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Rink (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,56 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики «Способа Prelude A» описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Этот масштаб соответствует приблизительно 178 мг описанной выше смолы Rink-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как «Осуществление процесса набухания смолы». Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже «Методику одностадийного присоединения». Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже «Методику присоединения к вторичному амину». Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают «Методикой присоединения хлорацетилхлорида», конкретизированной ниже.

Осуществление процесса набухания смолы:

В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для проведения твердофазной реакции добавляли смолу Merrifield:Rink (178 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего периодически перемешивали смесь в течение 10 минут, а затем сливали растворитель через фритту.

Методика одностадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли

аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухстадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а

затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения хлорацетилхлорида:

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,8 M в DMF, 3,0 мл, 24 экв), а затем хлорацетилхлорид (0,8 M в DMF, 1,65 мл, 13,2 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 30 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу помещали под струю N_2 на 15 минут.

Способ Symphony A:

Если не указано иное, то этот набор методик идентичен таковому, описанному для «Способа Prelude A». Для всех методик вместо синтезатора пептидов Prelude использовали синтезатор пептидов Symphony X (Protein Technologies), и все реагенты добавляли через верхнюю часть реакционного сосуда.

Осуществление процесса набухания смолы:

Эта методика идентична «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы».

Методика одностадийного присоединения:

Эта методика идентична «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения» за исключением того, что концентрация раствора DIPEA составляла 0,4 М, и в реакционную смесь добавляли 1,0 мл этого раствора.

Методика двухстадийного присоединения:

Эта методика идентична «Способ Prelude A: Методика двухстадийного присоединения» за исключением того, что концентрация раствора DIPEA составляла 0,4 М, и в реакционную смесь добавляли 1,0 мл этого раствора.

Методика присоединения хлорацетилхлорида:

Эта методика идентична «Способ Prelude A: Методика присоединения хлорацетилхлорида».

Способ А полного снятия защиты:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа А полного снятия защиты» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. «Раствор для снятия защиты» получали путем объединения в стеклянном флаконе объемом 40 мл трифторуксусной кислоты (22 мл), фенола (1,325 г), воды (1,25 мл) и триизопропилсилана (0,5 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный флакон объемом 4 мл. Во флакон добавляли «раствор для снятия защиты» (2,0 мл). Смесь энергично перемешивали на шейкере (1000 об/мин в течение 1 минуты, затем 500 об/мин в течение 1-2 ч). Смесь фильтровали через шприцевой 0,2 мкм фильтр, и экстрагировали твердые вещества «раствором для снятия защиты» (1,0 мл) или TFA (1,0 мл). В пробирку объемом 24 мл с загруженными объединенными фильтрами добавляли Et₂O (15 мл). Смесь энергично перемешивали, после чего в осадок выпадало значительное количество белого твердого вещества. Смесь центрифугировали в течение 5 минут, а затем сливали раствор с твердых веществ. В завершение, твердые вещества суспендировали в Et₂O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 5 минут; и сливали раствор с твердых веществ с получением неочищенного пептида в виде твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

Способ А циклизации:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа А циклизации» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100

ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Rink, связанного со смолой, которую использовали для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в MeCN: 0,1 М водн. NH₄OAc (1:1) до общего объема 18-22 мл, а затем осторожно корректировали раствор до pH = 8,5-9,0 добавлением водн. NaOH (1,0 М). Затем раствор оставляли отстаиваться без перемешивания в течение 12-18 ч. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в DMSO:MeOH. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Общая последовательность синтеза А:

«Общая последовательность синтеза А» описывает общую последовательность методик, которые использовали для получения циклических пептидов, описанных в настоящем документе. В контексте этой общей методики, методики «Способа Symphony А» взаимозаменяемы с таковыми в «Способе Prelude А». В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для твердофазной реакции добавляли смолу Rink-Merrifield (178 мг, 0,100 ммоль) и помещали реакционный сосуд в синтезатор пептидов Prelude. Осуществляли «Способ Prelude А: Осуществление процесса набухания смолы». Затем на синтезаторе Prelude последовательно проводили серию присоединений аминокислот, следуя «Способу Prelude А: Методика одностадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой первичный амин, или следуя «Способу Prelude А: Методика двухстадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой вторичный амин. Осуществляли «Способ Prelude А: Методика присоединения хлорацетилхлорида»; затем осуществляли «Способ А полного снятия защиты»; а затем осуществляли «Способ А циклизации».

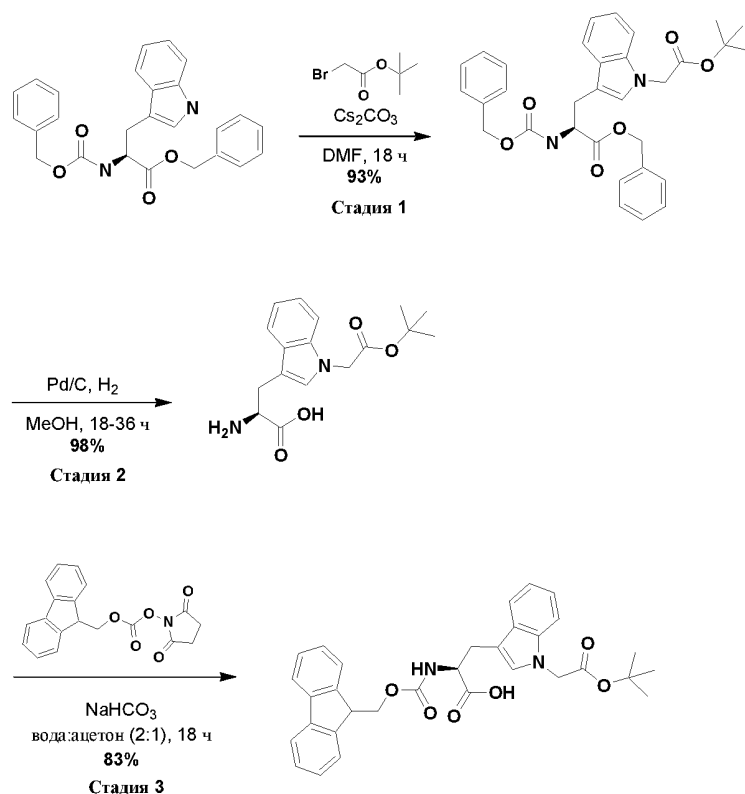
Общая последовательность синтеза В:

«Общая последовательность синтеза В» описывает общую последовательность методик, которые использовали для получения циклических пептидов, описанных в настоящем документе. В контексте этой общей методики, методики «Способа Symphony А» взаимозаменяемы с таковыми в «Способе Prelude А». В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для твердофазной реакции добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (100 мг, загрузка 1,42 ммоль/г). Реакционный сосуд помещали в синтезатор пептидов Prelude. Вручную в реакционный сосуд добавляли раствор защищенной Fmoc аминокислоты с C-

концом (0,10 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,65 ммоль) в DCM (2,5 мл). В автоматическом режиме смесь перемешивали периодическим барботированием азота в течение 60 минут. В реакционный сосуд добавляли метанол (0,20 мл). Смесь перемешивали периодическим барботированием азота в течение 15 минут, затем реакционный сосуд опустошали через фритту. Смолу промывали последовательно трижды следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DCM (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу промывали последовательно трижды следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу промывали последовательно дважды следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DCM (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу промывали последовательно трижды следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Затем, на синтезаторе Prelude последовательно проводили серию присоединений аминокислот, следуя «Способу Prelude A: Методика одностадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой первичный амин, или следуя «Способу Prelude A: Методика двухстадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой вторичный амин. Осуществляли «Способ Prelude A: Методика присоединения хлорацетилхлорида»; затем осуществляли «Способ A полного снятия защиты»; а затем осуществляли «Способ A циклизации».

Получение (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты

Схема:



Стадия 1:

К 0°С раствору (S)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(1H-индол-3-ил)пропаноата (25,0 г, 58,3 ммоль) и карбоната цезия (20,9 г, 64,2 ммоль) в DMF (200 мл) добавляли трет-бутил-2-бромацетат (9,36 мл, 64,2 ммоль). Раствор оставляли медленно нагреваться до к. т. с перемешиванием в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду:водн. 1 н HCl (1:1), а затем экстрагировали EtOAc.

Органический слой промывали солевым раствором, собирали, сушили над MgSO₄, фильтровали, а затем концентрировали в вакууме. Полученное в результате твердое вещество подвергали хроматографии на SiO₂ (330 г колонка, 0-50% EtOAc:гекс. в количестве 20 объемов колонки) с получением (S)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества, 29,6 г (93%).

Стадия 2:

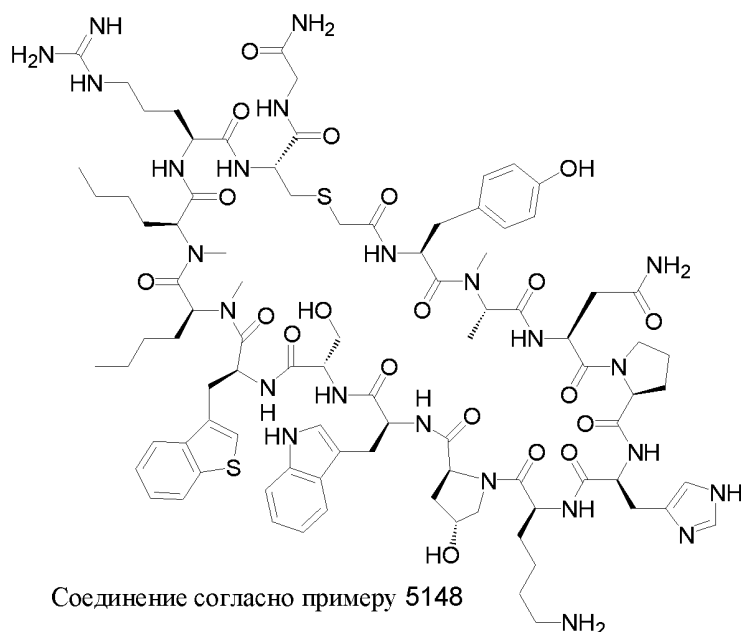
H₂ медленно барботировали через смесь (S)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропаноата (29,6 г, 54,5 ммоль) и Pd-C (1,45 г, 1,36 ммоль) в MeOH (200 мл) при к. т. в течение 10 мин. Смесь затем перемешивали при избыточном давлении H₂, при этом

при помощи ЖХМС наблюдали превращение. Через 48 ч превращение оценивали как завершенное и реакционную смесь фильтровали через целит и выпаривали с получением неочищенной (S)-2-амино-3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (17,0 г), которую переносили на третью стадию без дополнительной очистки.

Стадия 3:

К раствору (S)-2-амино-3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты (5,17 г, 16,2 ммоль) и бикарбоната натрия (6,8 г, 81 ммоль) в ацетоне:воде (50,0 мл:100 мл) добавляли (9H-флуорен-9-ил)метил(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (5,48 г, 16,2 ммоль). Смесь перемешивали всю ночь, после чего при помощи анализа ЖХМС определяли полное превращение. Энергично перемешиваемую смесь подкисляли медленным добавлением водн. 1 н HCl. Как только подкислили, смесь разбавляли DCM (150 мл) и выделенную органическую фазу затем промывали водой, а затем соевым раствором. Органический слой собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле (330 г колонка, 20-80% EtOAc:гекс. в количестве 20 объемов колонки) с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-ил)пропановой кислоты в виде белой пены, 7,26 г (83%). ¹H ЯМР (500МГц, methanol-d₄) δ 7,80 (d, J=7,6 Гц, 2H), 7,67 - 7,60 (m, 2H), 7,39 (t, J=7,5 Гц, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 3H), 7,18 (td, J=7,6, 0,9 Гц, 1H), 7,08 (td, J=7,5, 0,9 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 4,54 (dd, J=8,4, 4,9 Гц, 1H), 4,36 - 4,23 (m, 2H), 4,23 - 4,14 (m, 1H), 3,43 - 3,35 (m, 2H), 3,25 - 3,09 (m, 1H), 1,55 - 1,38 (m, 9H). ESI-MS(+) m/z = 541,3 (M + H).

Получение соединения согласно примеру 5148



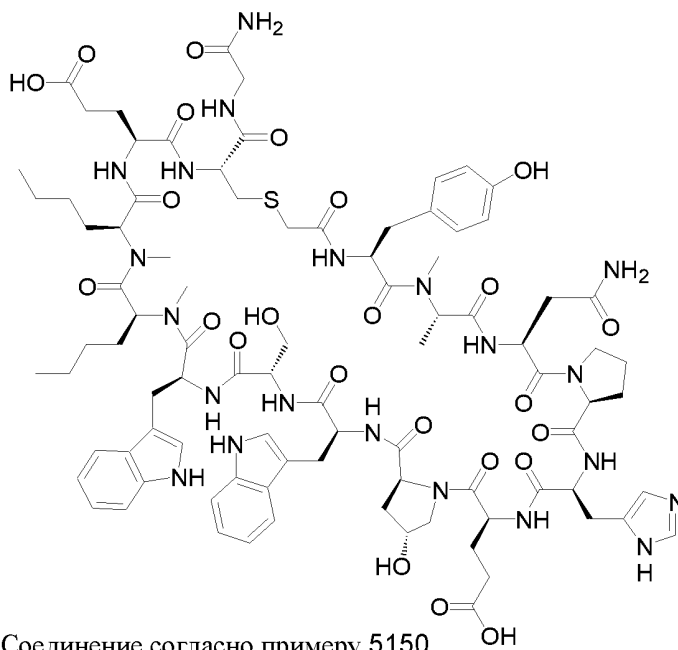
Соединение согласно примеру 5148 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 972,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 972,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4662 Обнаружено: 971,4619.

Получение соединения согласно примеру 5150



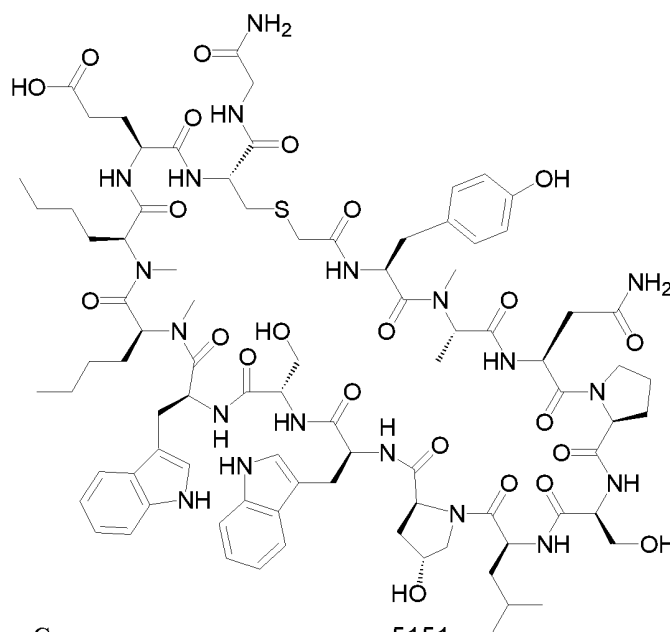
Соединение согласно примеру 5150 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(-) m/z 948,7 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,46 мин; ESI-MS(-) m/z 948,3 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,9302 Обнаружено: 949,9312.

Получение соединения согласно примеру 5151



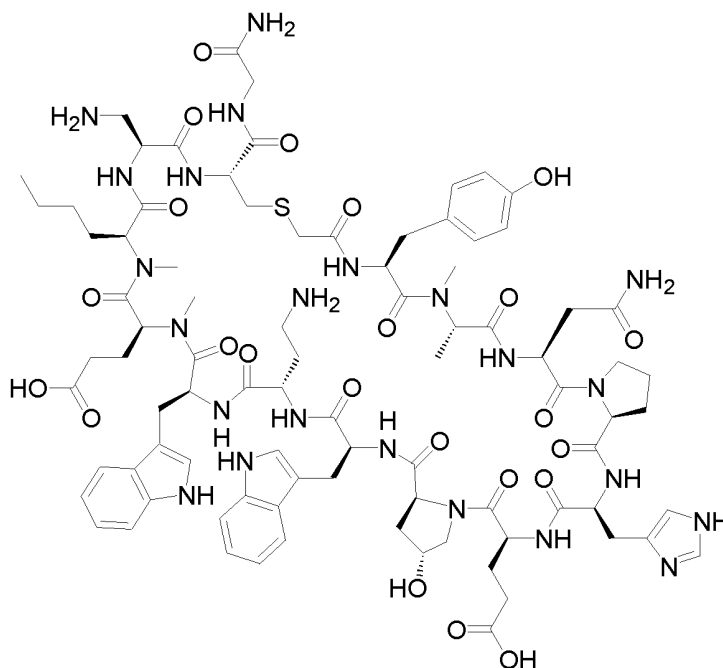
Соединение согласно примеру 5151 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 1833,3 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,55 мин; ESI-MS(-) m/z 915,7 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,9374 Обнаружено: 916,9376.

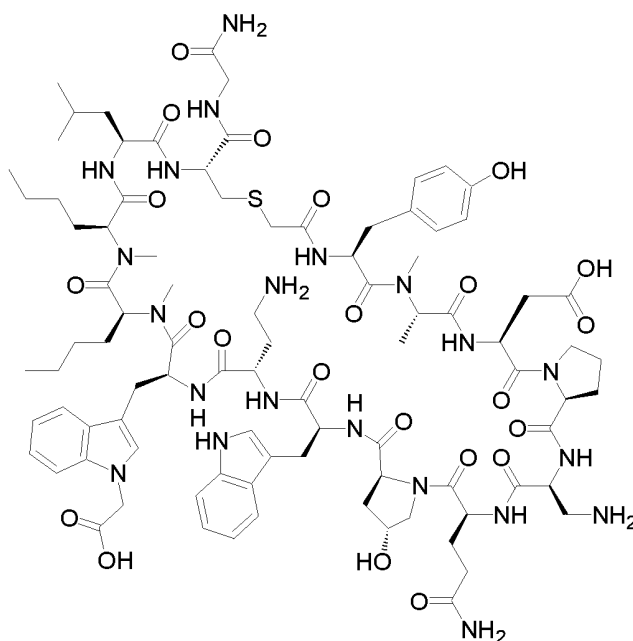
Получение соединения согласно примеру 5152



Соединение согласно примеру 5152

Соединение согласно примеру 5152 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,13 мин; ESI-MS(+) m/z 943,6 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,23 мин; ESI-MS(+) m/z 943,6 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9279 Обнаружено: 942,9257.

Получение соединения согласно примеру 5153



Соединение согласно примеру 5153

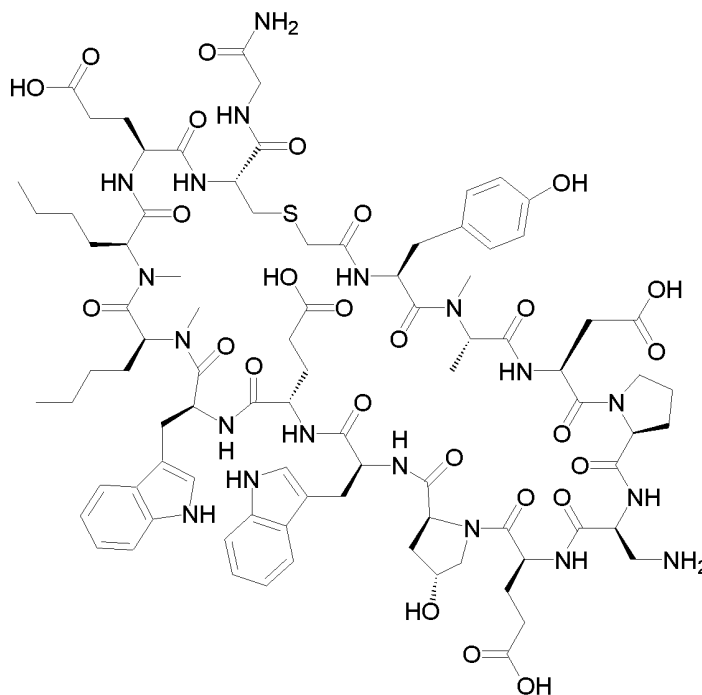
Соединение согласно примеру 5153 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 49,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,458 мин; ESI-MS(+) m/z 953,15 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,883 мин; ESI-MS(-) m/z 950,30 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,964 Обнаружено: 951,9617.

Получение соединения согласно примеру 5154



Соединение согласно примеру 5154

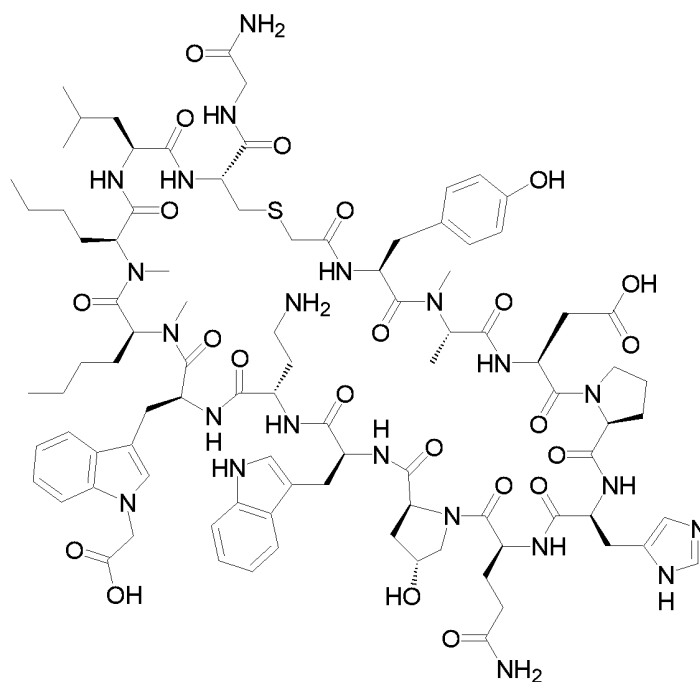
Соединение согласно примеру 5154 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,523 мин; ESI-MS(+) m/z 946,40 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,738 мин; ESI-MS(+) m/z 946,10 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,922 Обнаружено: 945,9222.

Получение соединения согласно примеру 5155



Соединение согласно примеру 5155

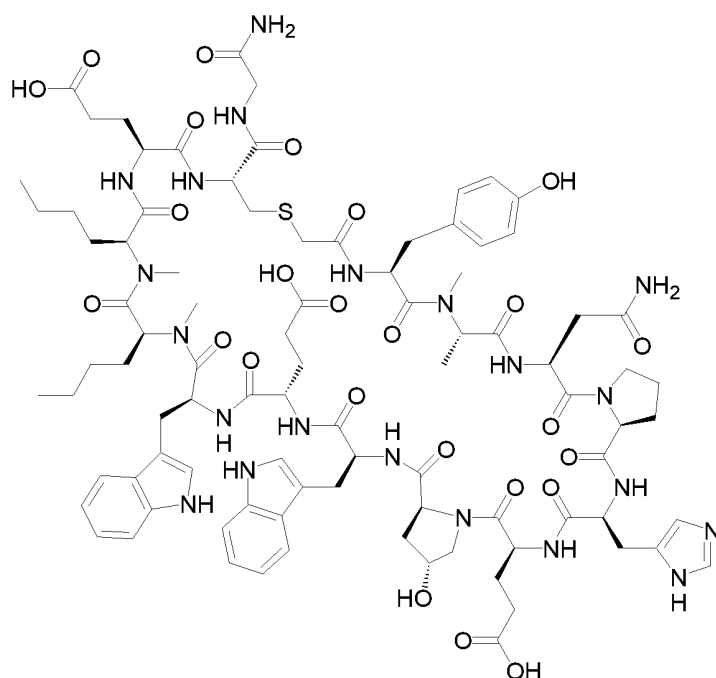
Соединение согласно примеру 5155 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 978,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 977,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 977,4694 Обнаружено: 977,4682.

Получение соединения согласно примеру 5156



Соединение согласно примеру 5156

Соединение согласно примеру 5156 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,23 мин; ESI-MS(+) m/z 97,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,35 мин; ESI-MS(-) m/z 969,5 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,9354 Обнаружено: 970,9336.

Получение соединения согласно примеру 5157



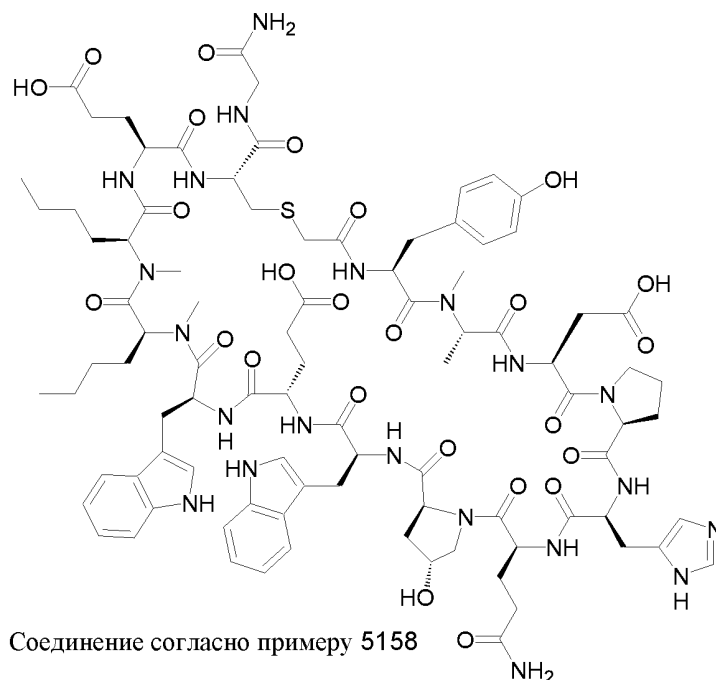
Соединение согласно примеру 5157 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 929,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 930,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,5135 Обнаружено: 929,5102.

Получение соединения согласно примеру 5158



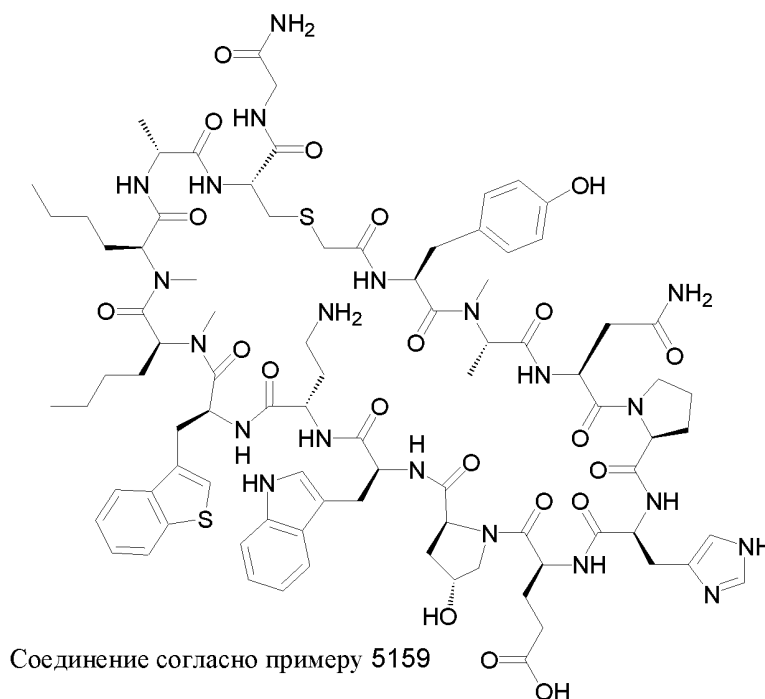
Соединение согласно примеру 5158 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,25 мин; ESI-MS(+) m/z 972,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,39 мин; ESI-MS(+) m/z 971,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,9354 Обнаружено: 970,9359.

Получение соединения согласно примеру 5159



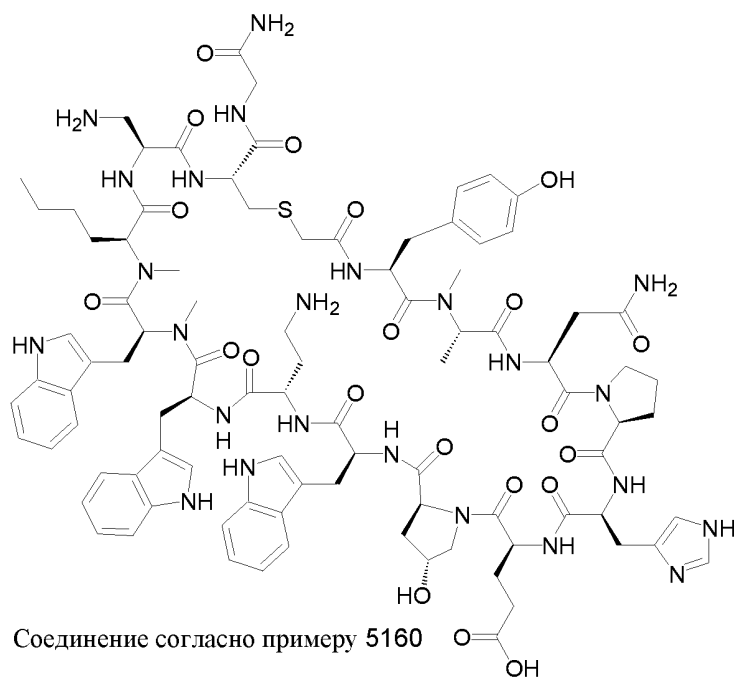
Соединение согласно примеру 5159 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 936,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 936,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9238 Обнаружено: 935,9214.

Получение соединения согласно примеру 5160



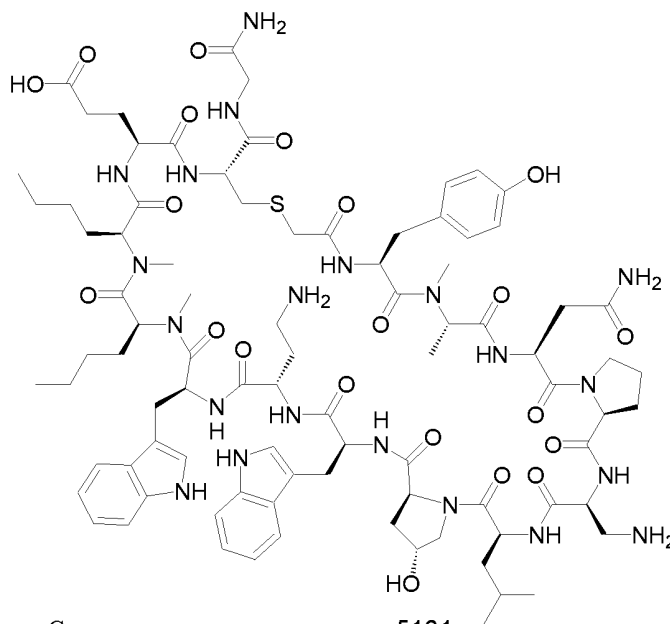
Соединение согласно примеру 5160 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 972,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,46 мин; ESI-MS(+) m/z 971,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4463 Обнаружено: 971,444.

Получение соединения согласно примеру 5161



Соединение согласно примеру 5161

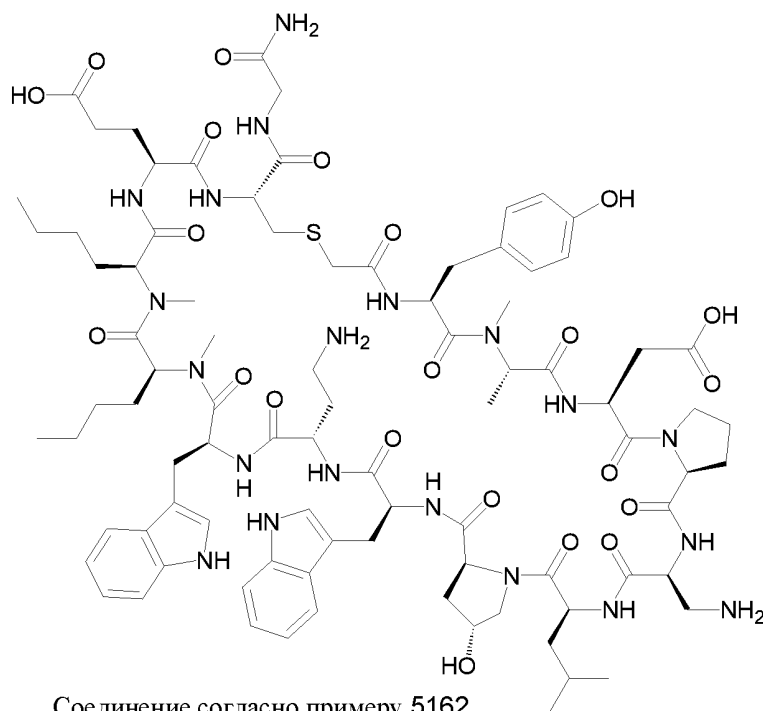
Соединение согласно примеру 5161 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 923,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(-) m/z 921,6 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,9613 Обнаружено: 922,9568

Получение соединения согласно примеру 5162

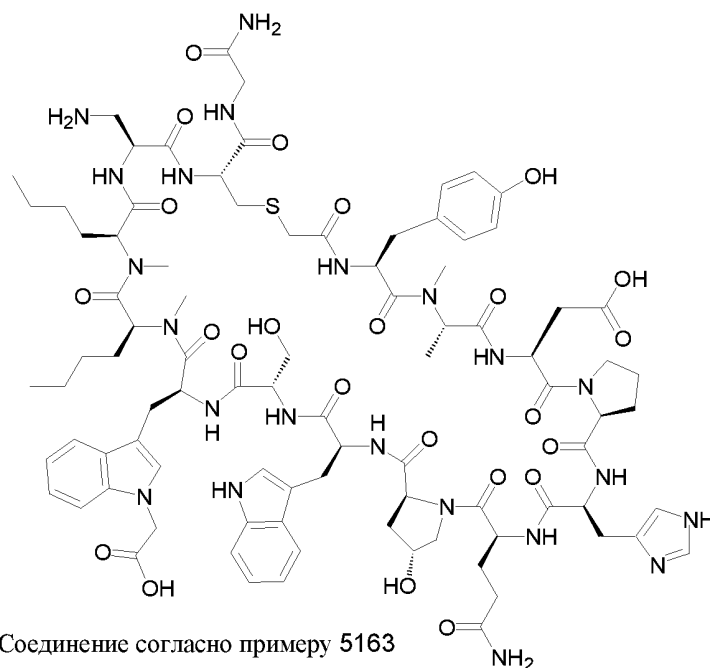


Соединение согласно примеру 5162 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 923,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 923,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,4533 Обнаружено: 923,449.

Получение соединения согласно примеру 5163



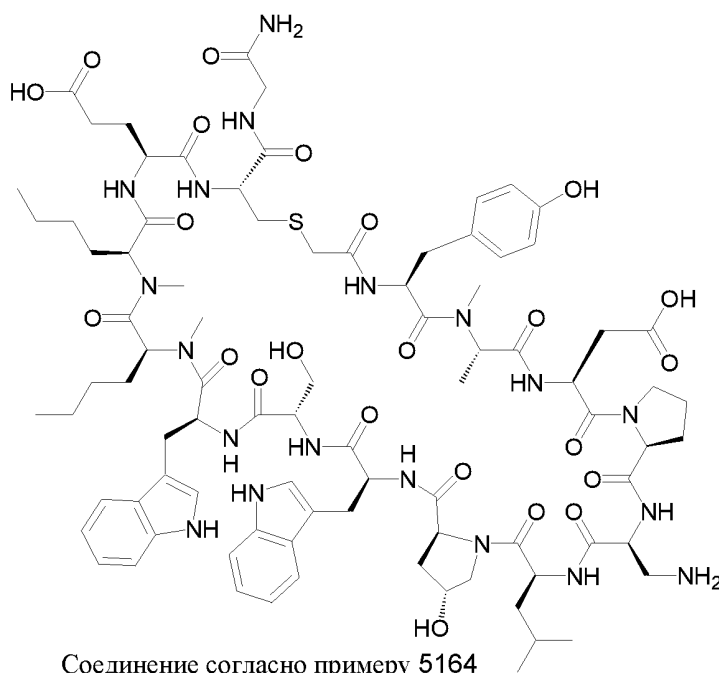
Соединение согласно примеру 5163 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-35% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 49,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 958,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 957,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,4356 Обнаружено: 957,4321.

Получение соединения согласно примеру 5164



Соединение согласно примеру 5164 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

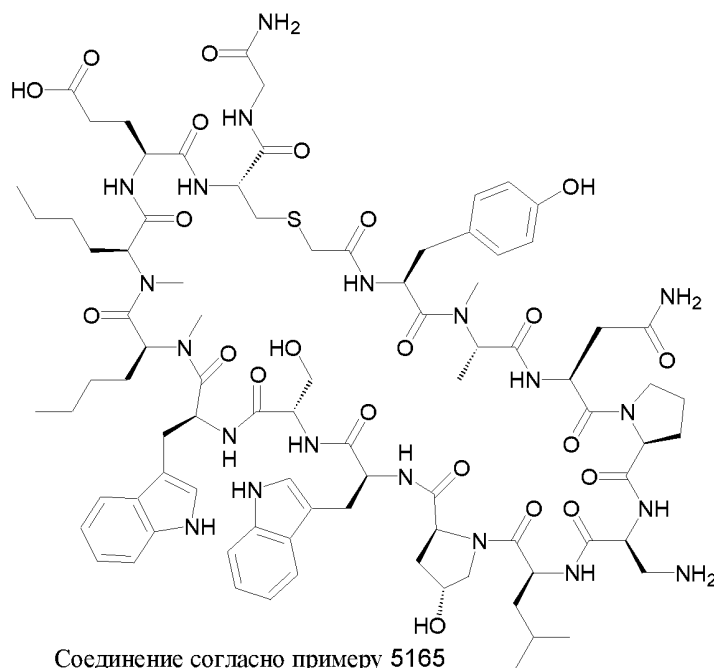
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(-) m/z 915,3 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 917,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,9374

Обнаружено: 916,9374.

Получение соединения согласно примеру 5165



Соединение согласно примеру 5165

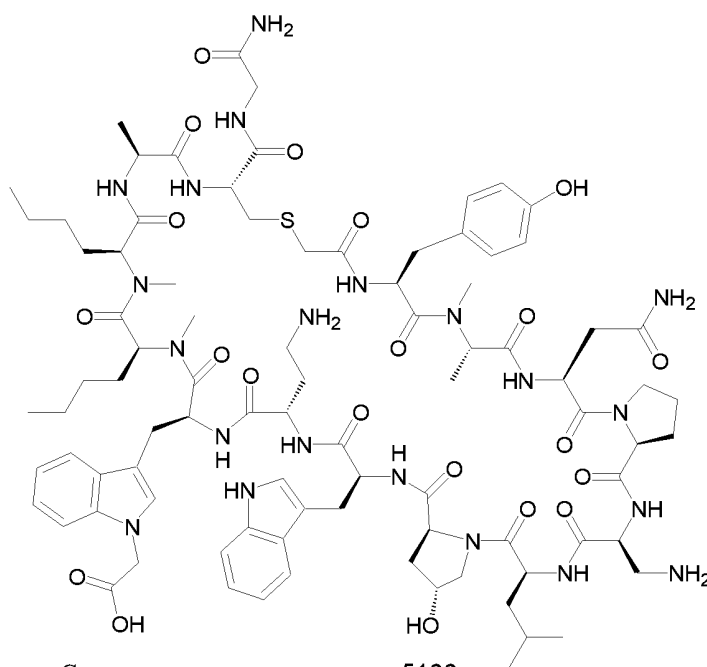
Соединение согласно примеру 5165 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(-) m/z 914,8 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 917,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4454 Обнаружено: 916,4459.

Получение соединения согласно примеру 5166



Соединение согласно примеру 5166

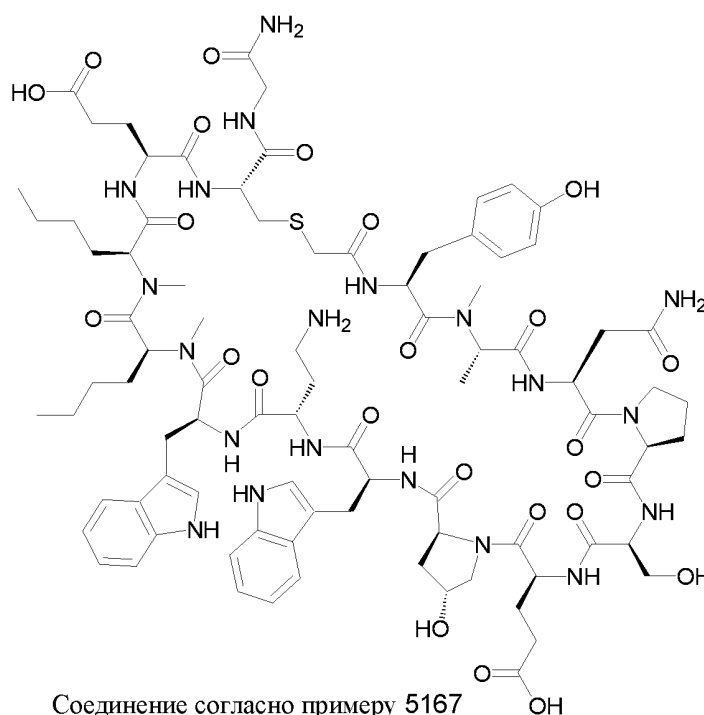
Соединение согласно примеру 5166 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 M, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 923,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 923,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 5167



Соединение согласно примеру 5167

Соединение согласно примеру 5167 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

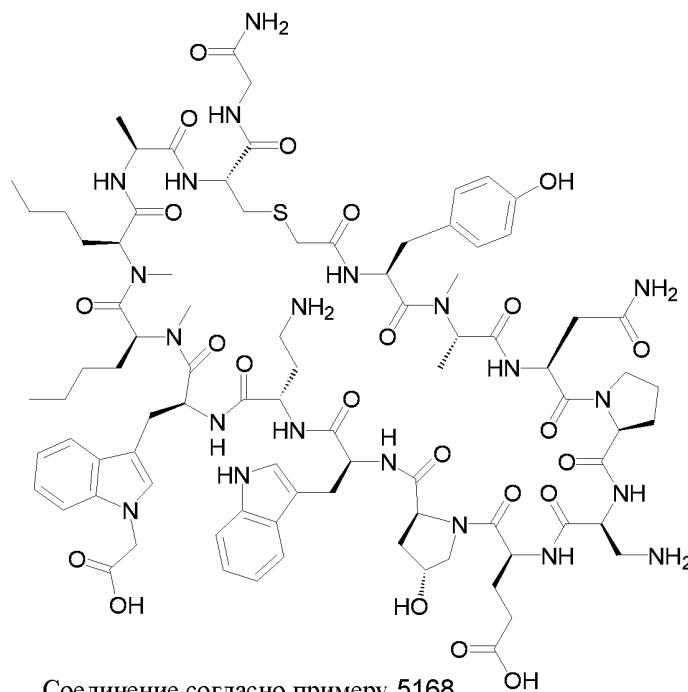
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 931,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 931,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4325 Обнаружено: 931,4285.

Получение соединения согласно примеру 5168



Соединение согласно примеру 5168

Соединение согласно примеру 5168 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали

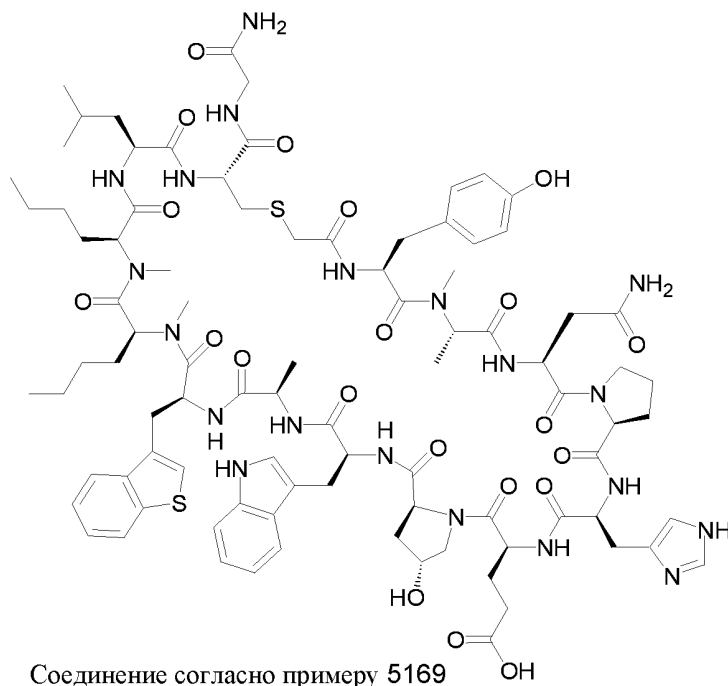
методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,374 мин; ESI-MS(+) m/z 931,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,892 мин; ESI-MS(+) m/z 931,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,9405 Обнаружено: 930,9383.

Получение соединения согласно примеру 5169



Соединение согласно примеру 5169 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония;

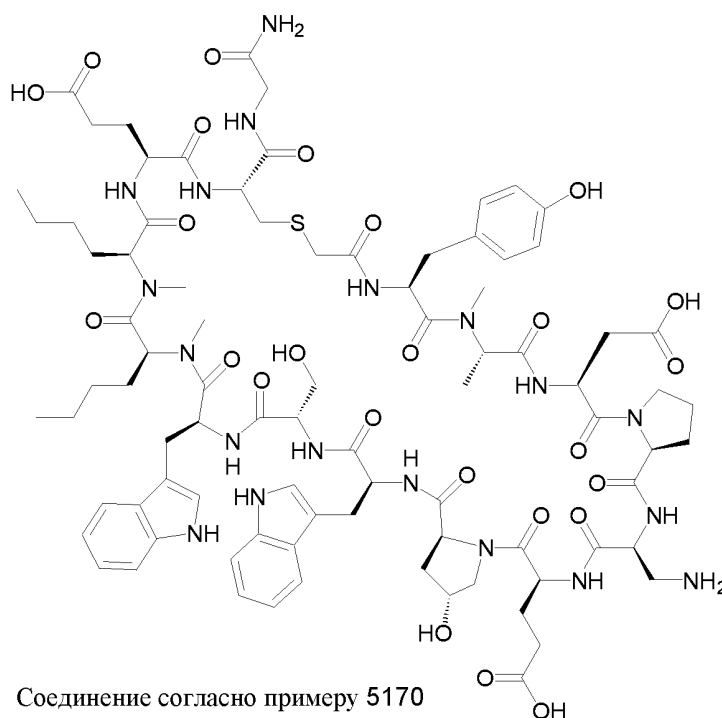
градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,538 мин; ESI-MS(+) m/z 940,60 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,832 мин; ESI-MS(-) m/z 940,65 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,434 Обнаружено: 942,4326.

Получение соединения согласно примеру 5170



Соединение согласно примеру 5170 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

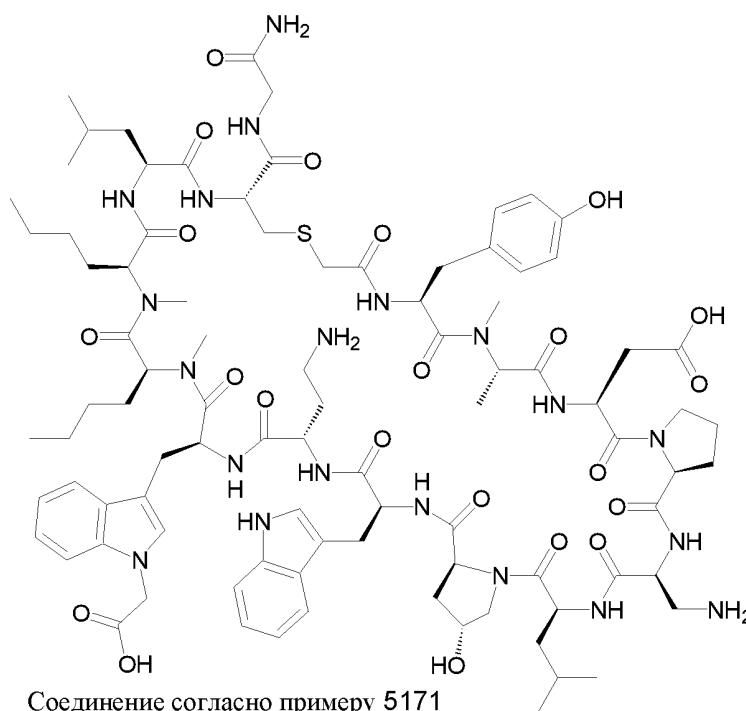
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 1849,6 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(-) m/z 923,6 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,9167 Обнаружено: 924,9175.

Получение соединения согласно примеру 5171



Соединение согласно примеру 5171 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

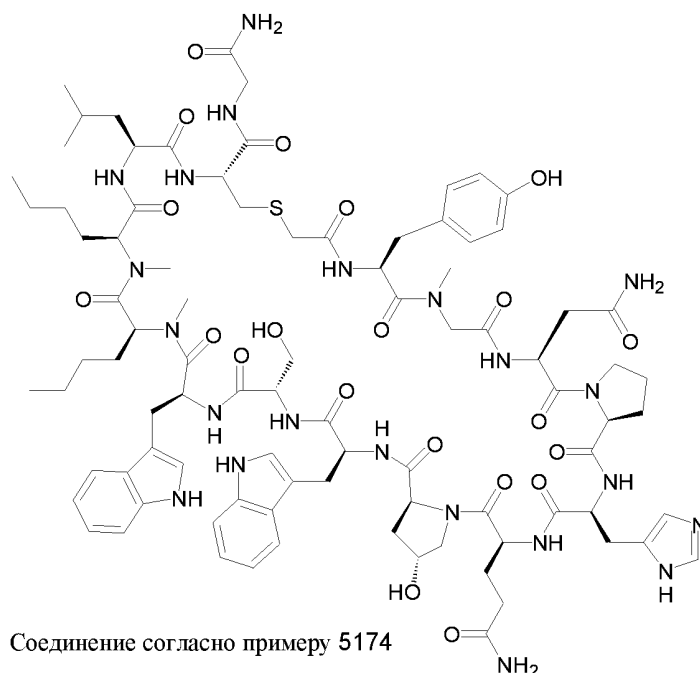
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,551 мин; ESI-MS(+) m/z 944,95 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,165 мин; ESI-MS(+) m/z 943,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4767 Обнаружено: 944,4745.

Получение соединения согласно примеру 5174



Соединение согласно примеру 5174

Соединение согласно примеру 5174 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ

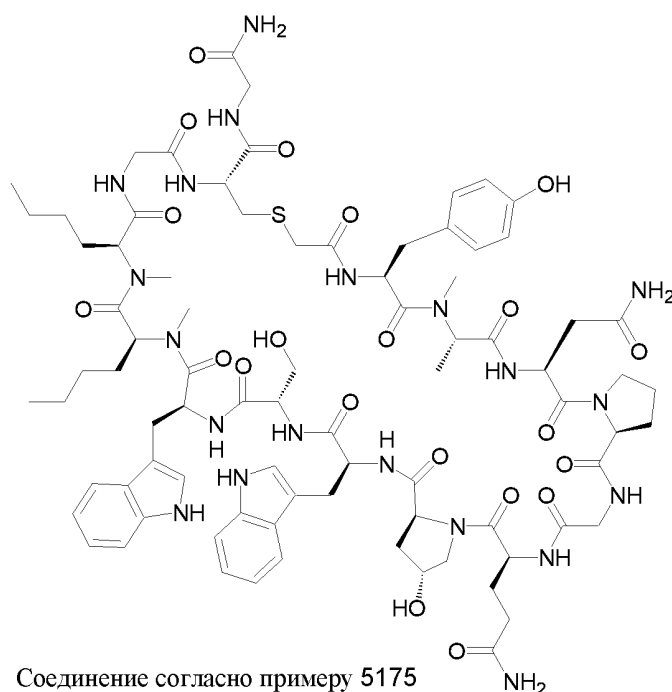
ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 935,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(-) m/z 933,2 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 934,4511 Обнаружено: 934,4518.

Получение соединения согласно примеру 5175



Соединение согласно примеру 5175 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали

методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

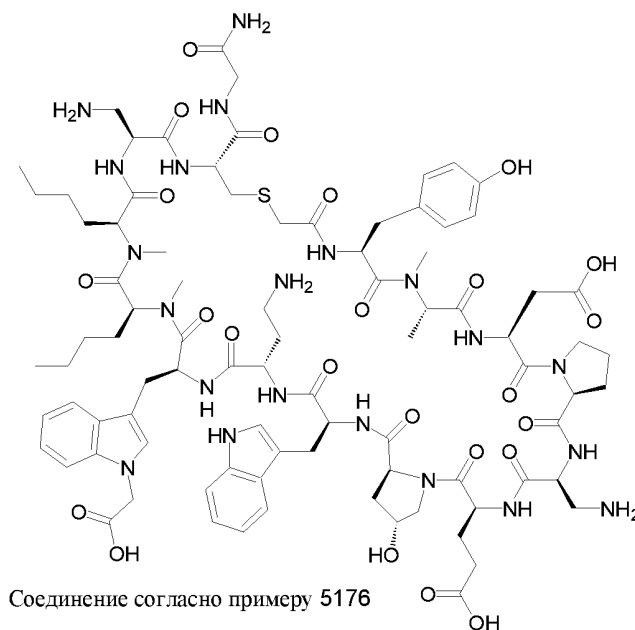
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,408 мин; ESI-MS(+) m/z 873,65 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 873,7 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,408 мин; ESI-MS(+) m/z 873,65 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 873,4089 Обнаружено: 873,4089.

Получение соединения согласно примеру 5176



Соединение согласно примеру 5176 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом

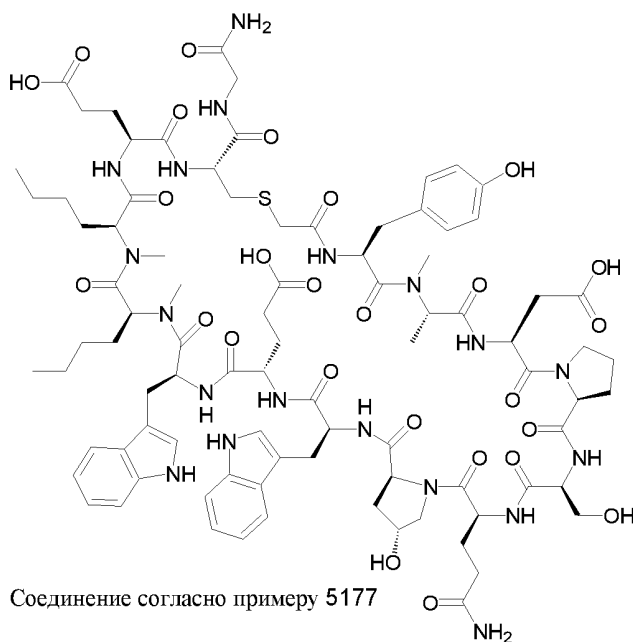
препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 939,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 939,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,938 Обнаружено: 938,9345.

Получение соединения согласно примеру 5177



Соединение согласно примеру 5177 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

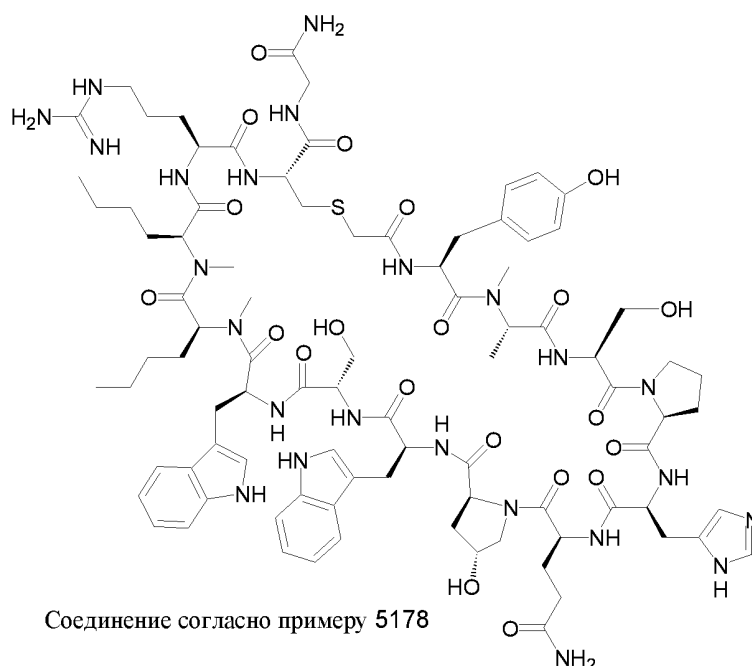
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,393 мин; ESI-MS(+) m/z 946,20 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 946,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,922 Обнаружено: 945,9222.

Получение соединения согласно примеру 5178



Соединение согласно примеру 5178 получали в соответствии с общей

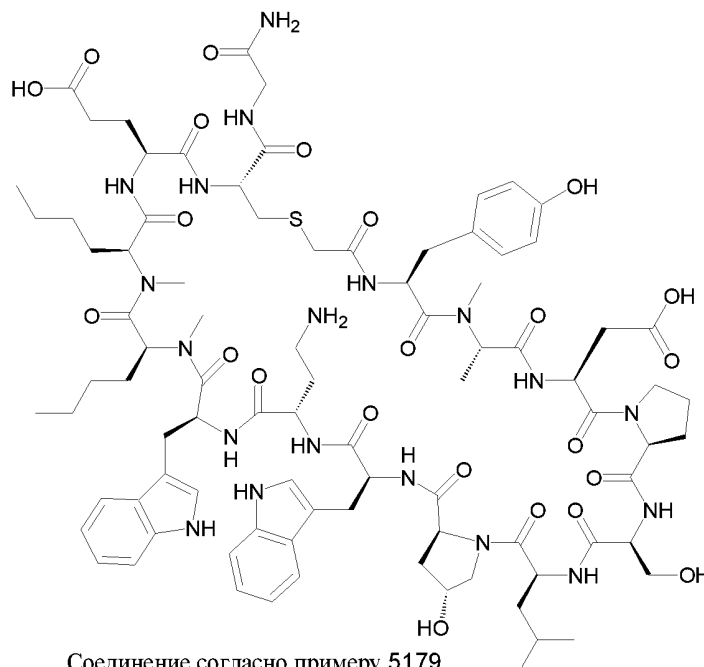
последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 949,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(-) m/z 947,8 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,462 Обнаружено: 949,4626.

Получение соединения согласно примеру 5179



Соединение согласно примеру 5179

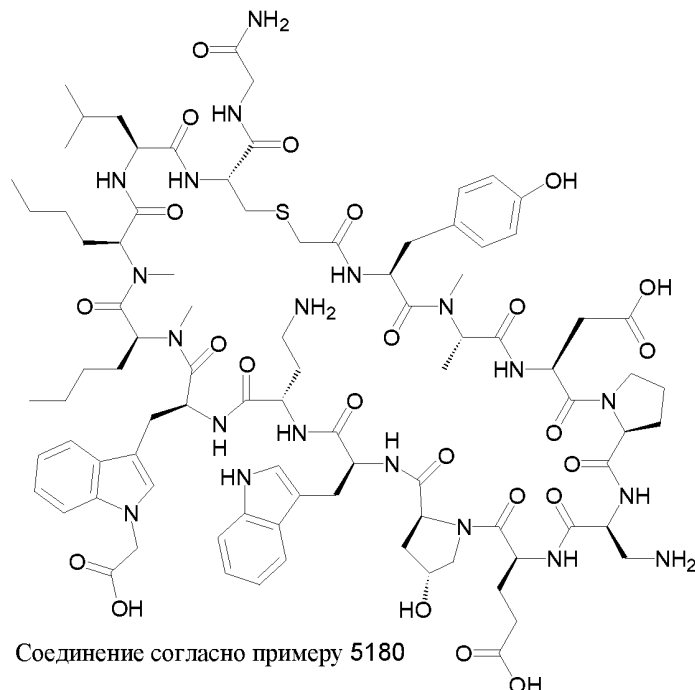
Соединение согласно примеру 5179 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1847,5 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 924,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,9453 Обнаружено: 923,944.

Получение соединения согласно примеру 5180



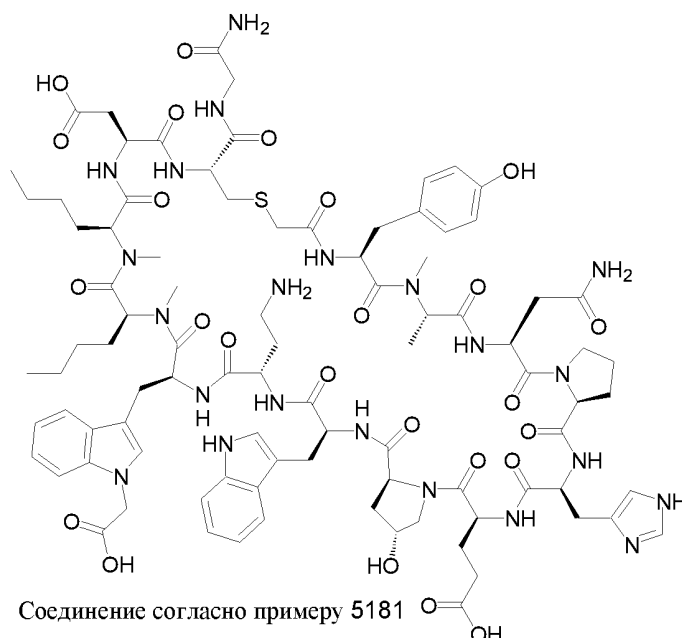
Соединение согласно примеру 5180 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы

размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,471 мин; ESI-MS(-) m/z 950,95 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,060 мин; ESI-MS(-) m/z 951,15 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,456 Обнаружено: 952,4533.

Получение соединения согласно примеру 5181



Соединение согласно примеру 5181 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония;

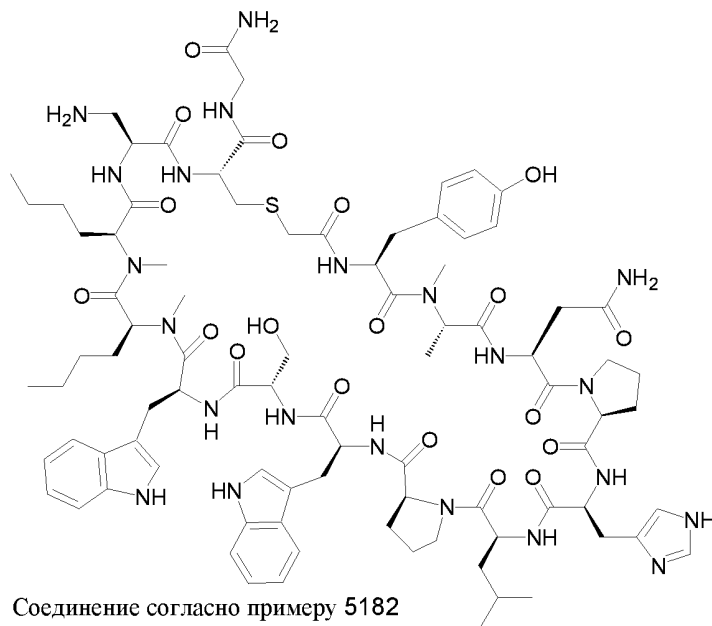
градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,238 мин; ESI-MS(+) m/z 978,95 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,659 мин; ESI-MS(-) m/z 977,00 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 978,4409 Обнаружено: 978,4382.

Получение соединения согласно примеру 5182



Соединение согласно примеру 5182

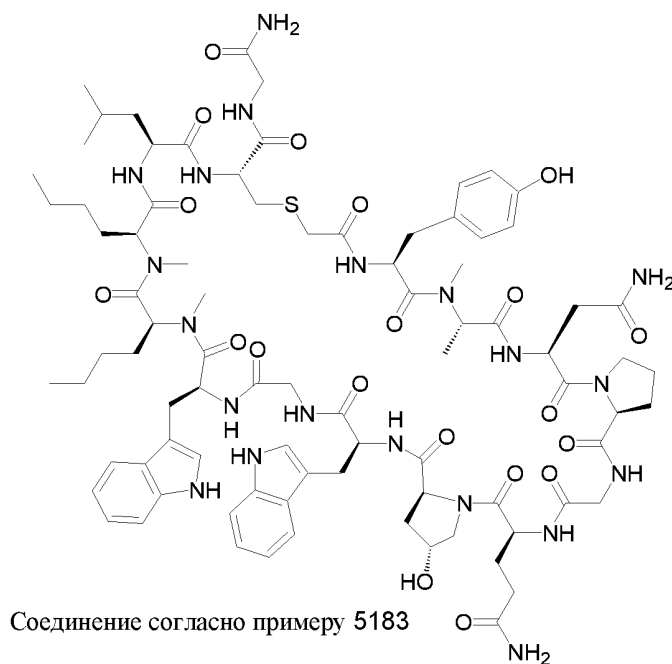
Соединение согласно примеру 5182 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были

модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 114,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 912,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 912,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 912,4561 Обнаружено: 912,4545.

Получение соединения согласно примеру 5183



Соединение согласно примеру 5183 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10

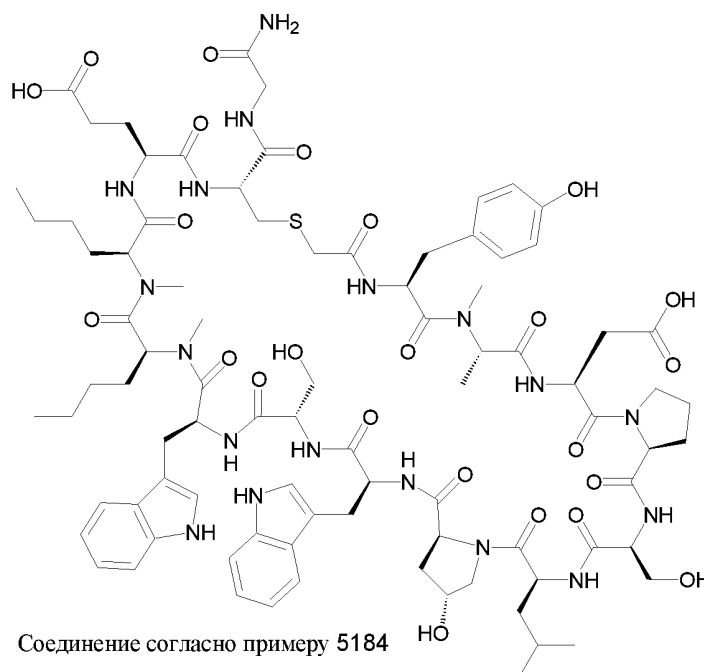
мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 1772,2 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 887,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 886,9388 Обнаружено: 886,9384.

Получение соединения согласно примеру 5184



Соединение согласно примеру 5184 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

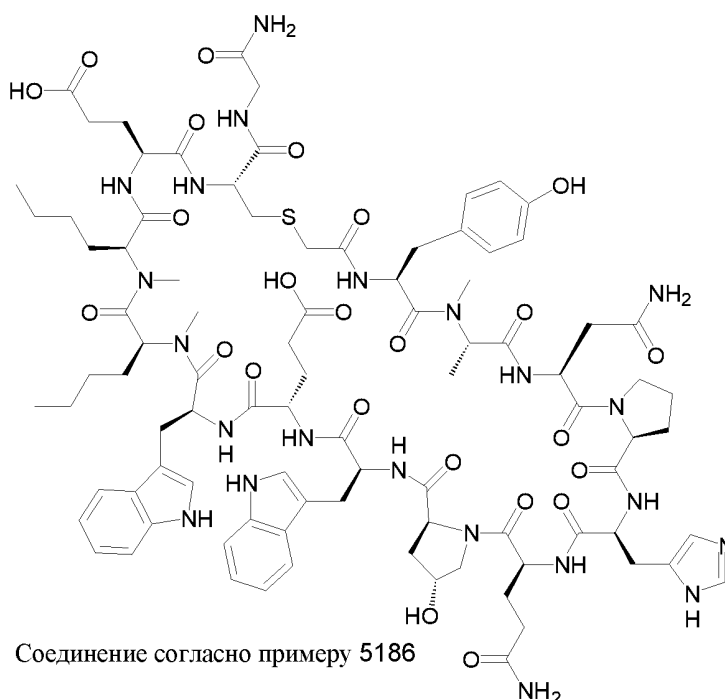
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(-) m/z 915,5 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,48 мин; ESI-MS(+) m/z 918,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,4295 Обнаружено: 917,4291.

Получение соединения согласно примеру 5186

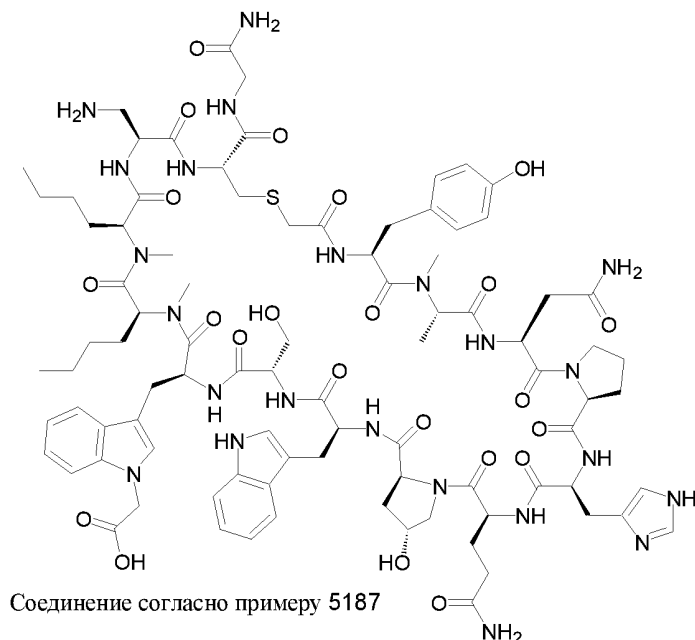


Соединение согласно примеру 5186 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,21 мин; ESI-MS(+) m/z 1940,3 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,33 мин; ESI-MS(+) m/z 970,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,4434 Обнаружено: 970,4435.

Получение соединения согласно примеру 5187



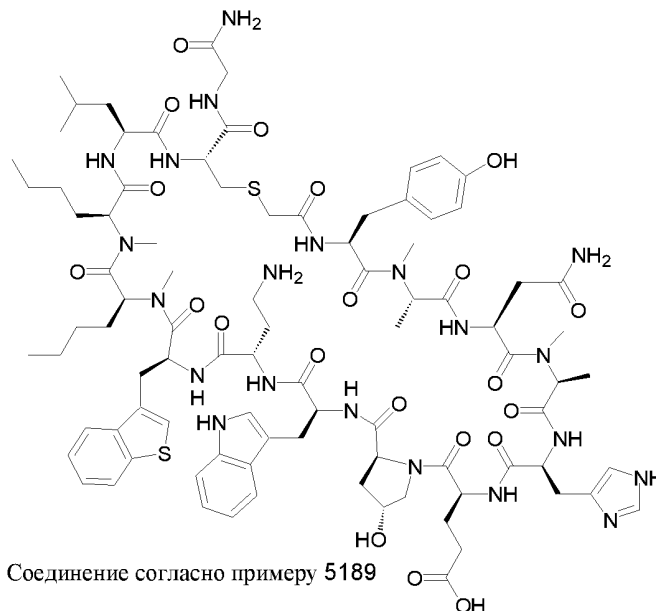
Соединение согласно примеру 5187 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,305 мин; ESI-MS(-) m/z 955,20 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,639 мин; ESI-MS(+) m/z 957,85 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,9436 Обнаружено: 956,9401.

Получение соединения согласно примеру 5189



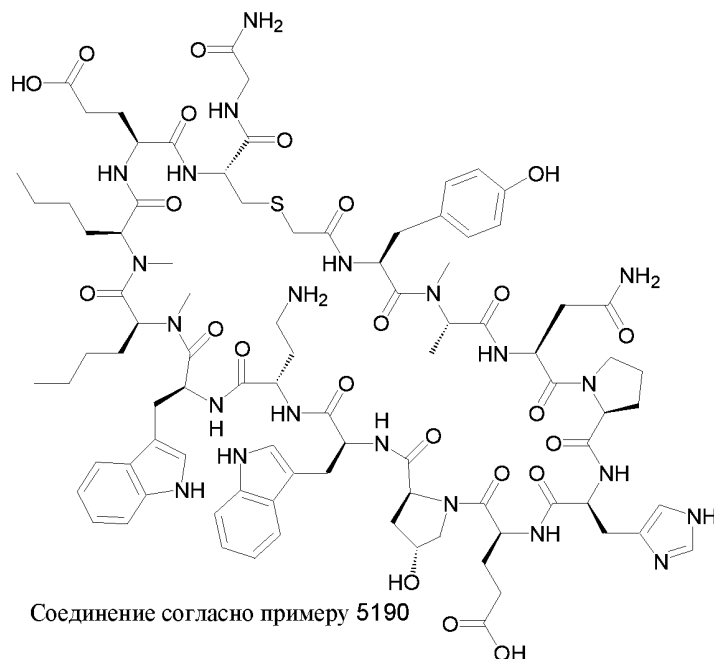
Соединение согласно примеру 5189 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(-) m/z 949,5 (M-2H)

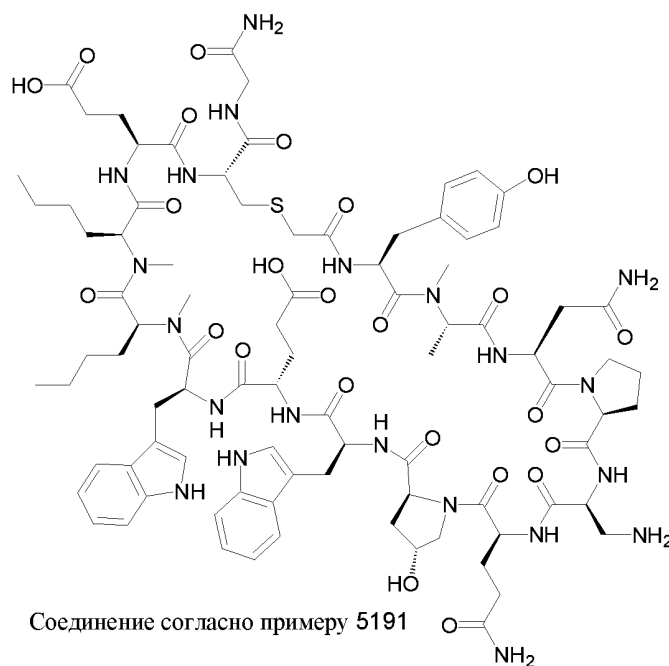
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9473 Обнаружено: 950,9449.

Получение соединения согласно примеру 5190



Соединение согласно примеру 5190 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 957,0 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(-) m/z 954,8 (M-2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,446 Обнаружено: 956,4415.

Получение соединения согласно примеру 5191



Соединение согласно примеру 5191 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,599 мин; ESI-MS(+) m/z 944,40 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,917 мин; ESI-MS(+) m/z 945,20 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,938 Обнаружено: 944,9383.

Получение соединения согласно примеру 5192



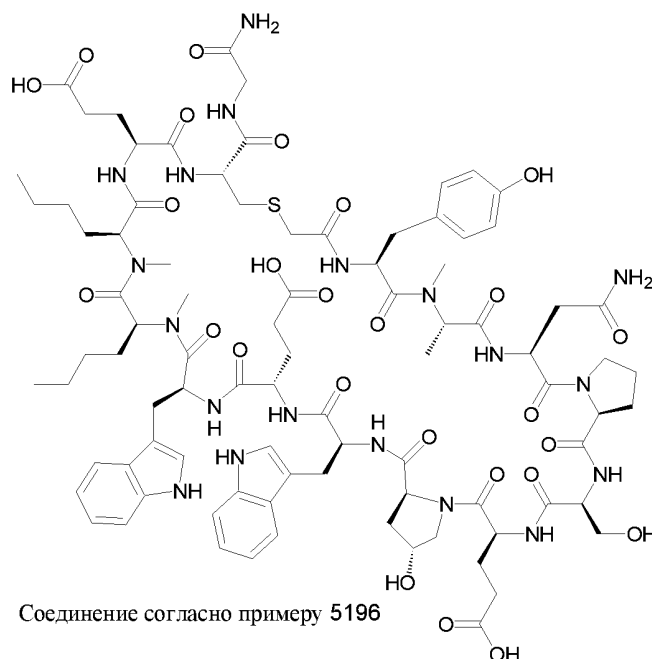
Соединение согласно примеру 5192 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,354 мин; ESI-MS(+) m/z 938,25 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,876 мин; ESI-MS(+) m/z 938,90 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,446 Обнаружено: 938,4432.

Получение соединения согласно примеру 5196



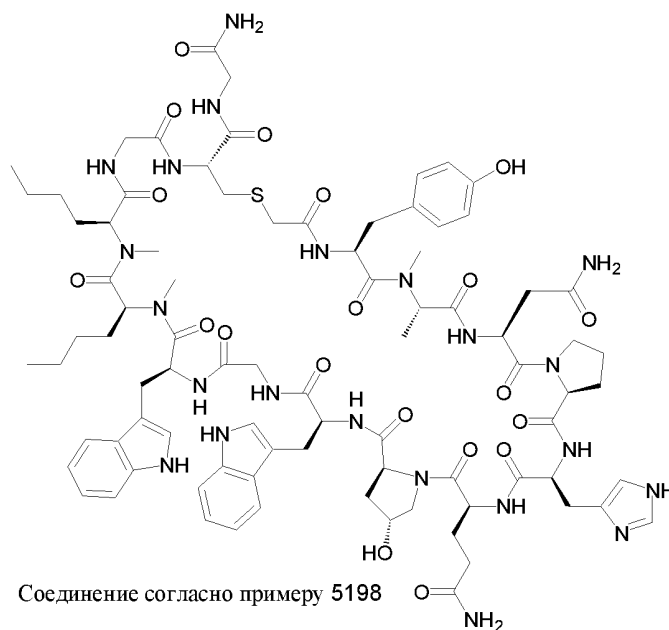
Соединение согласно примеру 5196 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,417 мин; ESI-MS(+) m/z 947,15 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,469 мин; ESI-MS(+) m/z 946,25 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,922 Обнаружено: 945,9222.

Получение соединения согласно примеру 5198



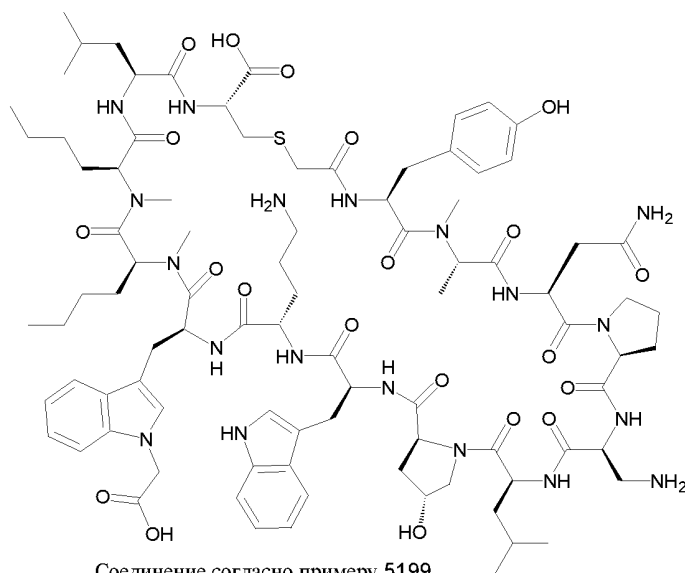
Соединение согласно примеру 5198 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 898,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 899,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 898,4223 Обнаружено: 898,4223.

Получение соединения согласно примеру 5199



Соединение согласно примеру 5199

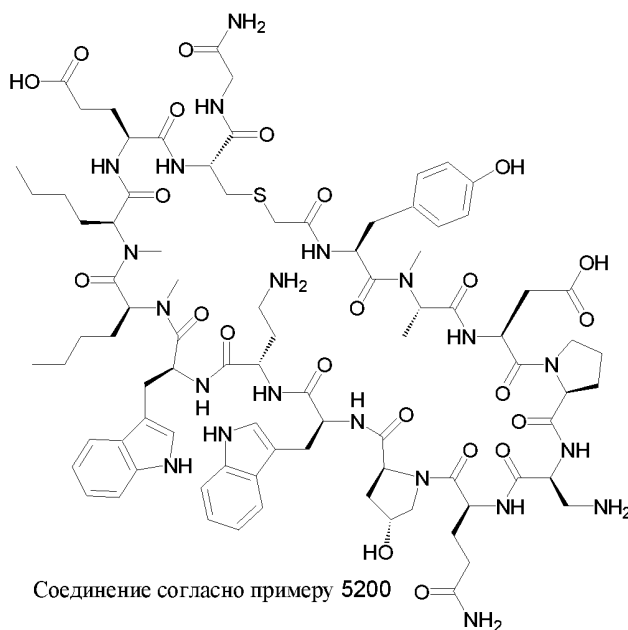
Соединение согласно примеру 5199 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза В. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,484 мин; ESI-MS(-) m/z 921,40 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,064 мин; ESI-MS(+) m/z 923,45 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,9738 Обнаружено: 922,9705.

Получение соединения согласно примеру 5200



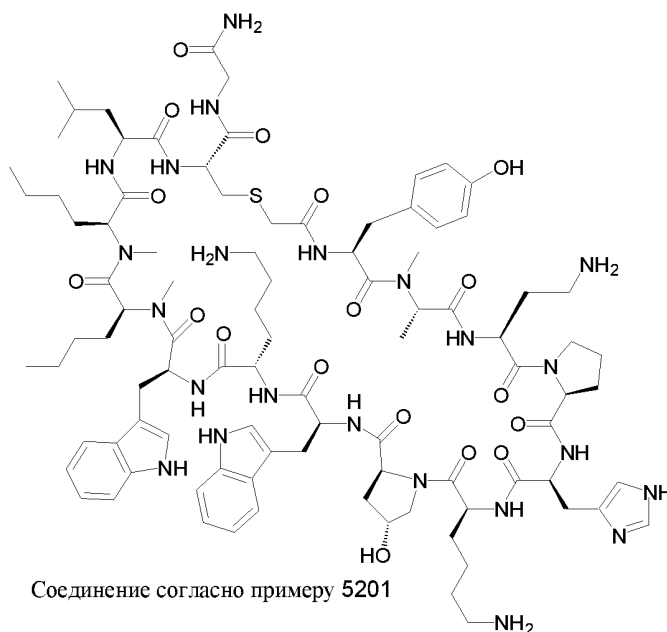
Соединение согласно примеру 5200 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 931,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 931,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,9405 Обнаружено: 930,9383.

Получение соединения согласно примеру 5201



Соединение согласно примеру 5201 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 956,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(+) m/z 955,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 955,0189 Обнаружено: 955,015.

Получение соединения согласно примеру 5202



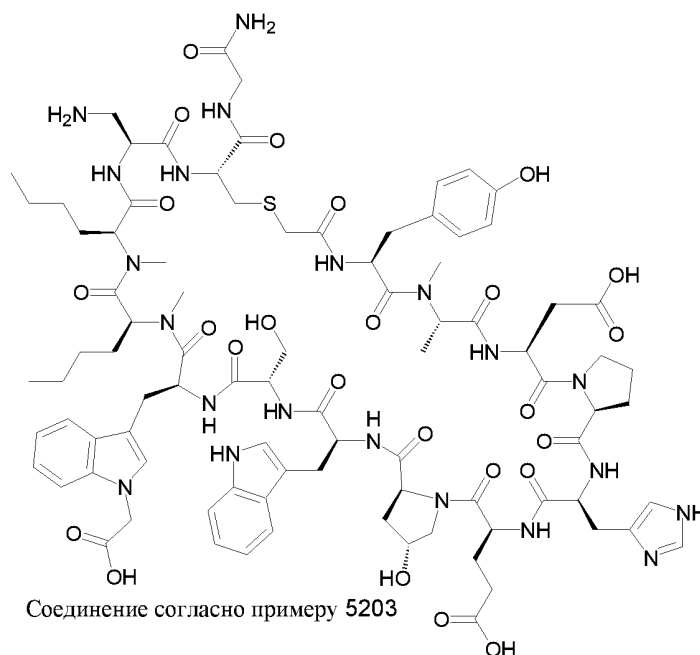
Соединение согласно примеру 5202 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 984,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 984,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 983,5058 Обнаружено: 983,5018.

Получение соединения согласно примеру 5203



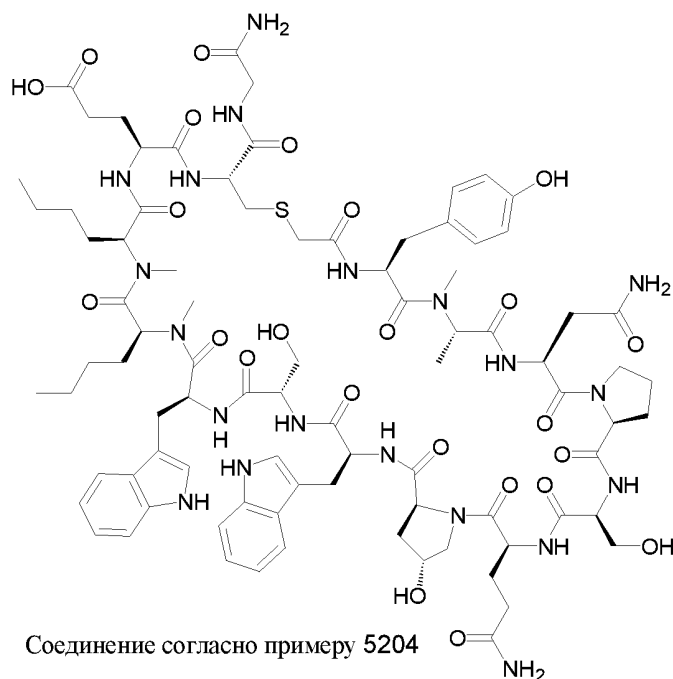
Соединение согласно примеру 5203 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,225 мин; ESI-MS(-) m/z 956,15 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,460 мин; ESI-MS(-) m/z 955,15 (M-2H)

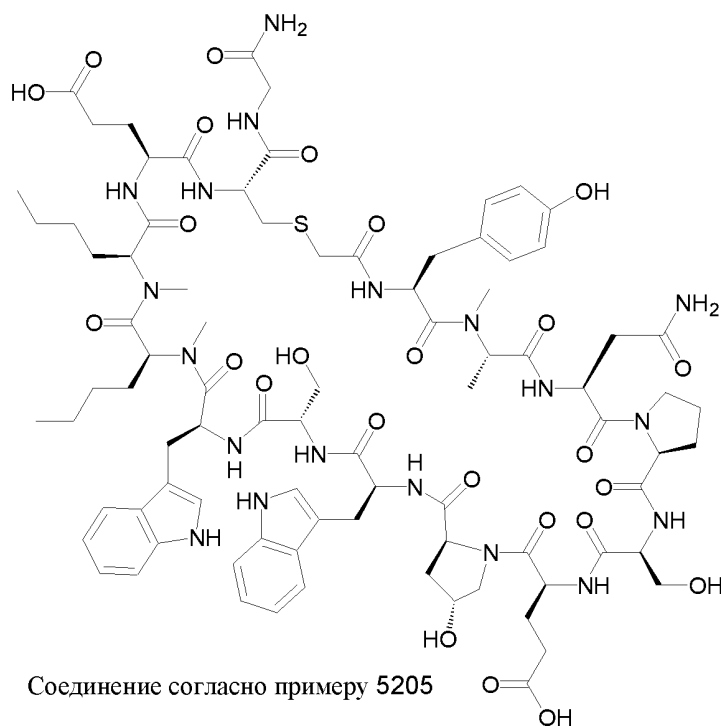
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,9276 Обнаружено: 957,9241.

Получение соединения согласно примеру 5204



Соединение согласно примеру 5204 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1848,3 (M+H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(-) m/z 922,7 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 5205



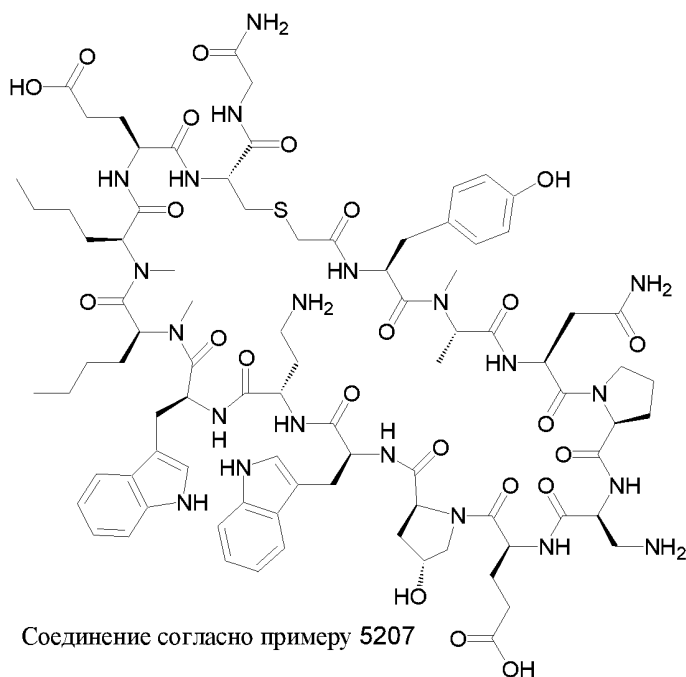
Соединение согласно примеру 5205 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-50% В в течение 5 минут, затем выдерживание в течение 30 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(-) m/z 923,9 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,45 мин; ESI-MS(+) m/z 925,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,9167 Обнаружено: 924,9173.

Получение соединения согласно примеру 5207



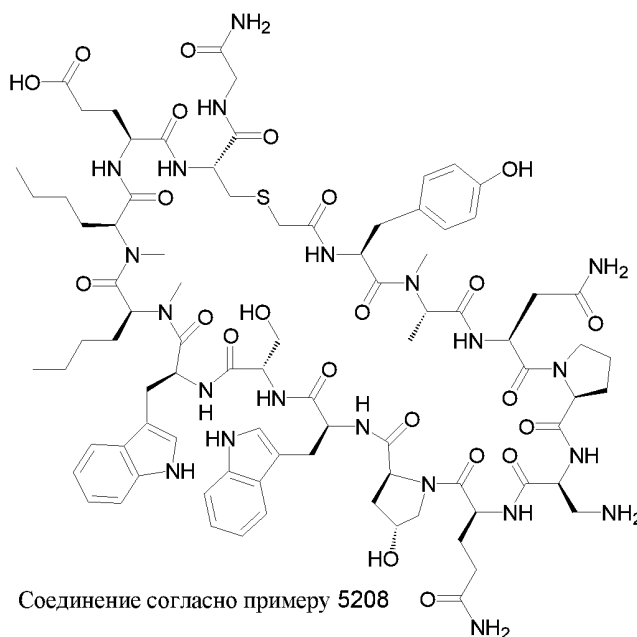
Соединение согласно примеру 5207 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 931,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 931,5 (M+2H)

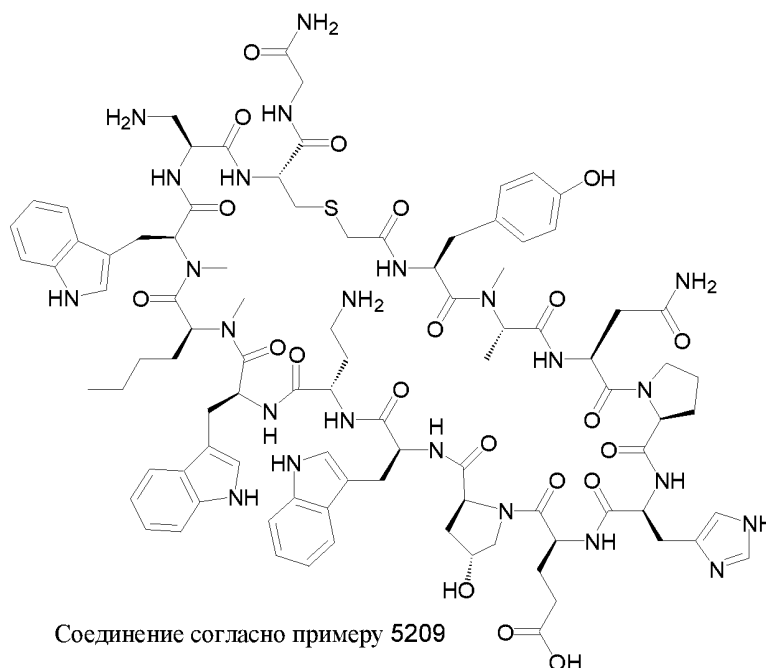
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,9405 Обнаружено: 930,9359.

Получение соединения согласно примеру 5208



Соединение согласно примеру 5208 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 925,0 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(+) m/z 924,7 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,9327 Обнаружено: 923,9336.

Получение соединения согласно примеру 5209



Соединение согласно примеру 5209 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

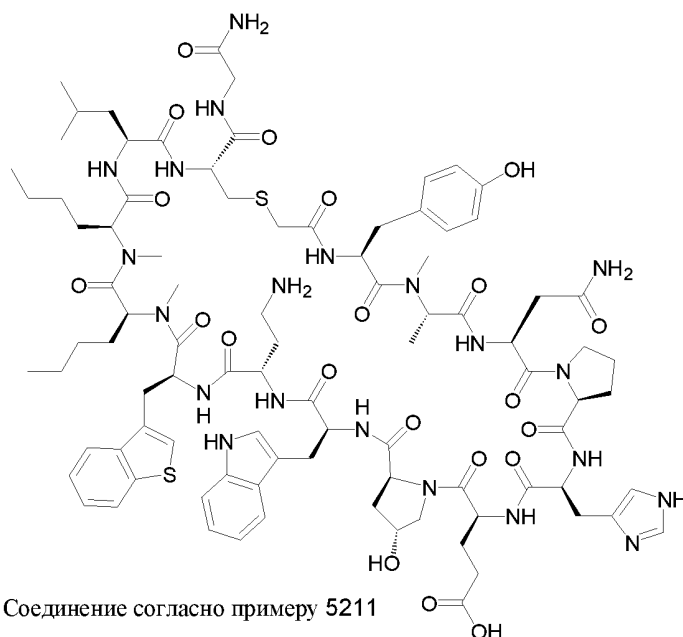
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,297 мин; ESI-MS(+) m/z 971,45 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,45 мин; ESI-MS(+) m/z 971,8 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,297 мин; ESI-MS(+) m/z 971,45 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4463 Обнаружено: 971,4443.

Получение соединения согласно примеру 5211



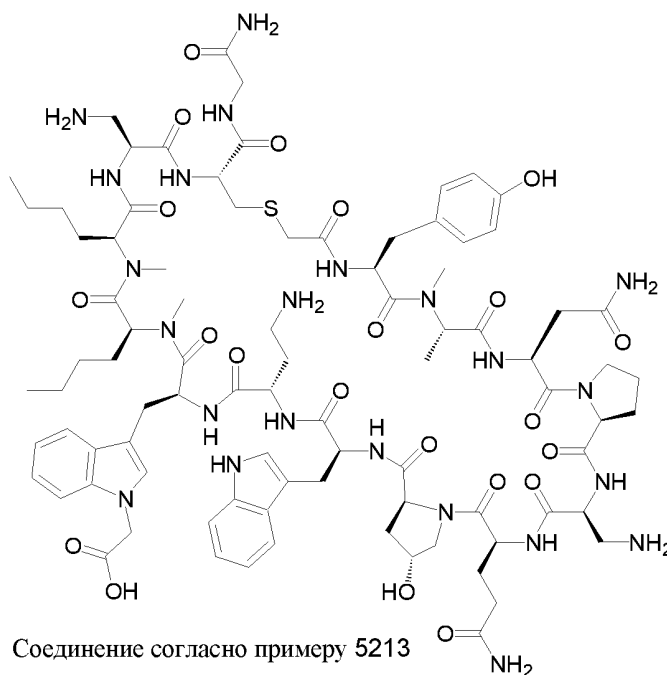
Соединение согласно примеру 5211 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 957,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 957,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,9473 Обнаружено: 956,9451.

Получение соединения согласно примеру 5213



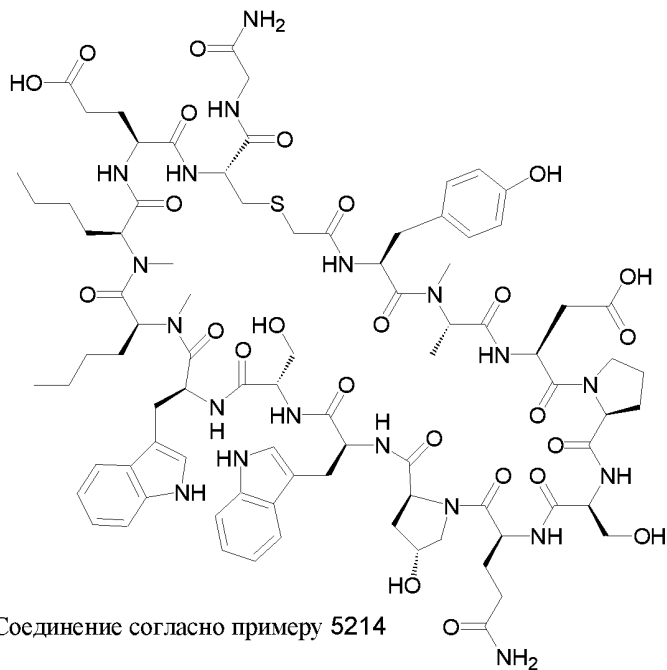
Соединение согласно примеру 5213 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 938,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,46 мин; ESI-MS(+) m/z 938,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,954 Обнаружено: 937,9511.

Получение соединения согласно примеру 5214



Соединение согласно примеру 5214

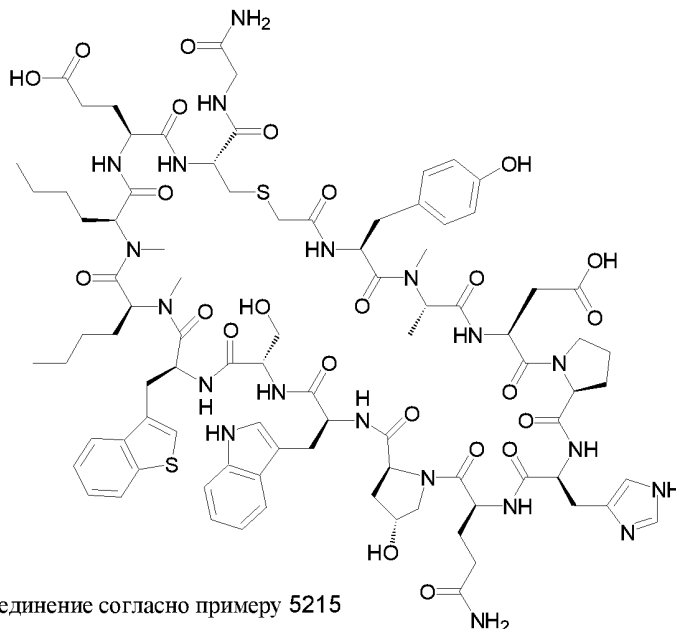
Соединение согласно примеру 5214 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 925,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 925,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,9167 Обнаружено: 924,9166.

Получение соединения согласно примеру 5215



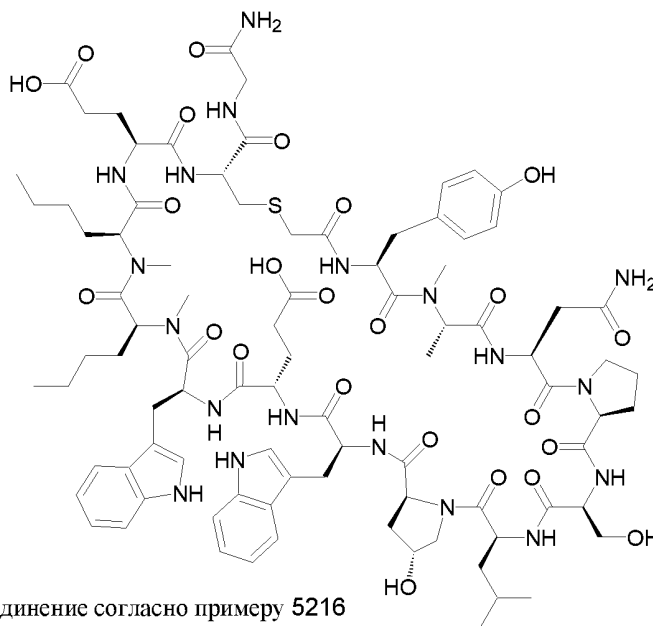
Соединение согласно примеру 5215 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 958,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 959,2 (M+2H)

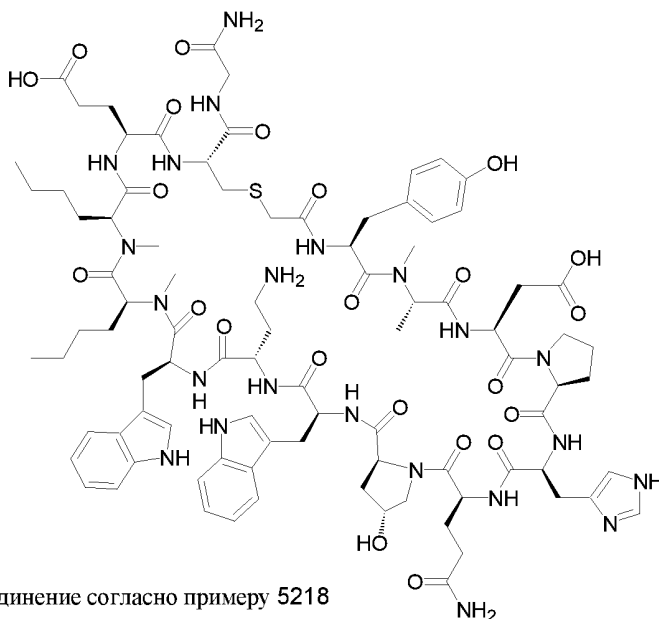
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,4107 Обнаружено: 958,4078.

Получение соединения согласно примеру 5216



Соединение согласно примеру 5216 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 938,7 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 938,6 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,9427 Обнаружено: 937,9436.

Получение соединения согласно примеру 5218



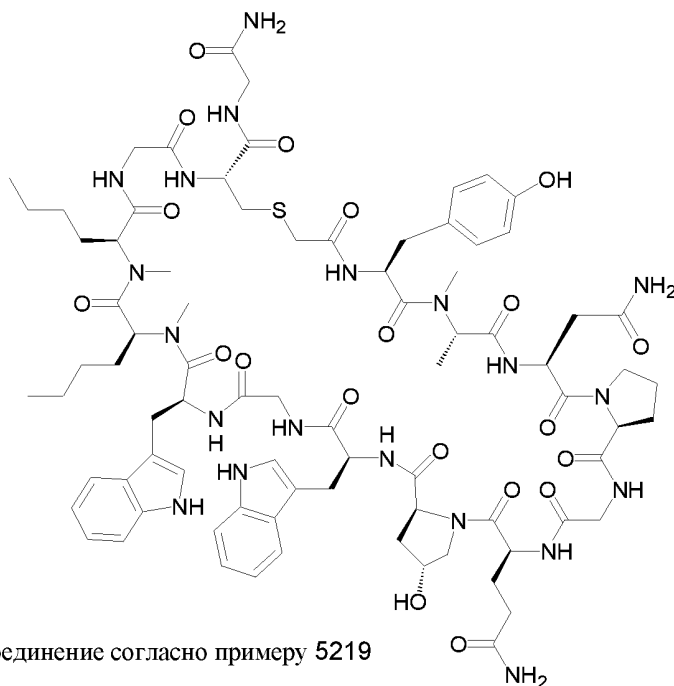
Соединение согласно примеру 5218 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 357,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 956,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,446 Обнаружено: 956,4413.

Получение соединения согласно примеру 5219



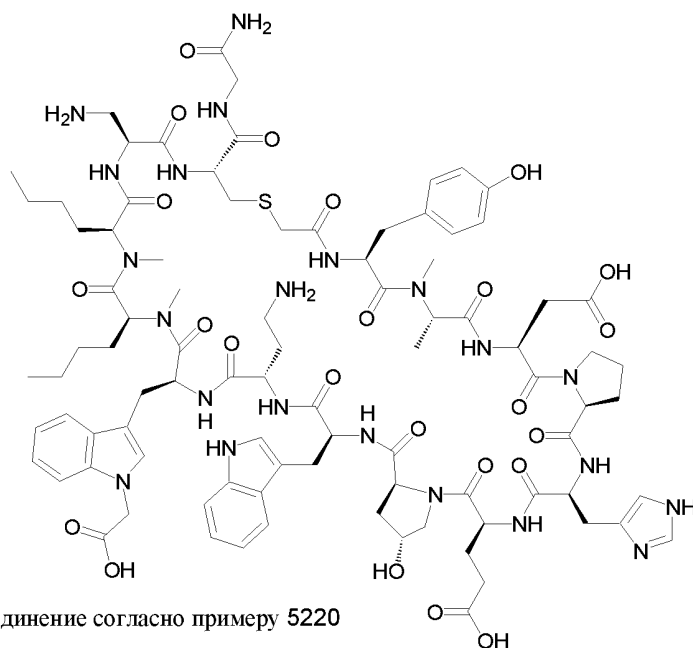
Соединение согласно примеру 5219 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 858,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,55 мин; ESI-MS(+) m/z 858,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 858,4036 Обнаружено: 858,4032.

Получение соединения согласно примеру 5220



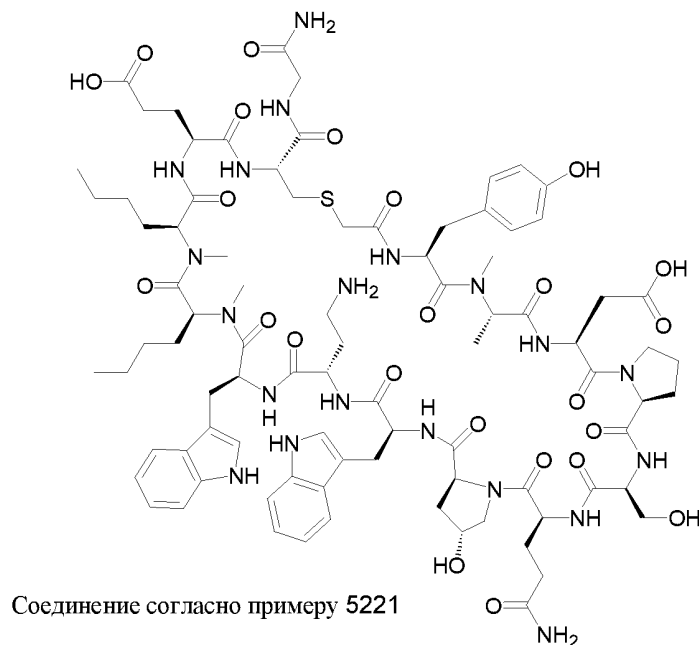
Соединение согласно примеру 5220 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 40,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,342 мин; ESI-MS(-) m/z 962,60 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,856 мин; ESI-MS(+) m/z 965,00 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 964,4434 Обнаружено: 964,4399.

Получение соединения согласно примеру 5221

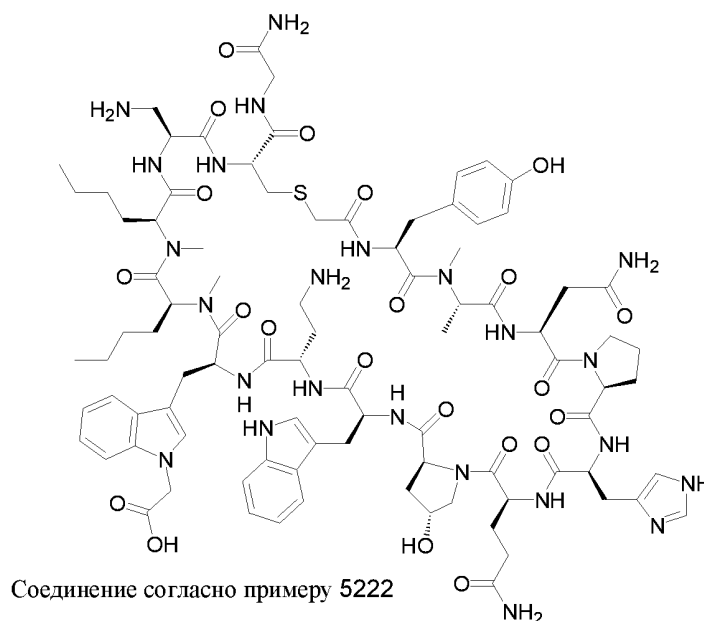


Соединение согласно примеру 5221 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 932,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,55 мин; ESI-MS(+) m/z 932,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4325 Обнаружено: 931,429.

Получение соединения согласно примеру 5222



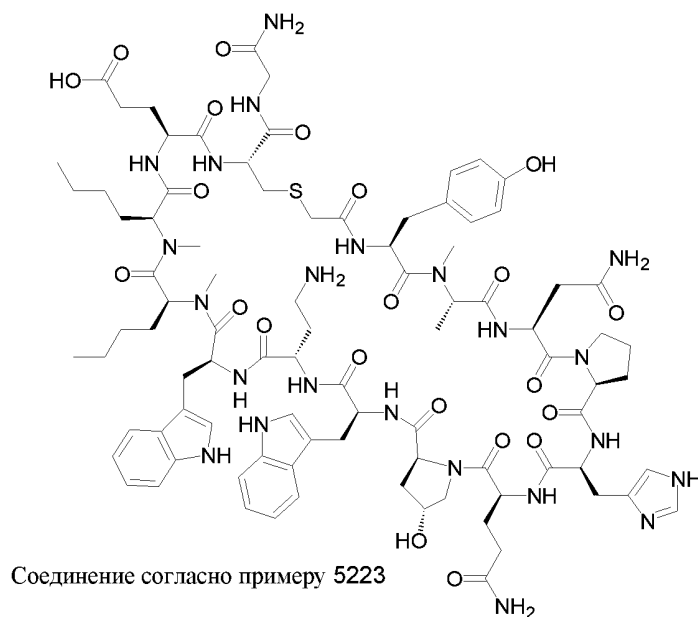
Соединение согласно примеру 5222 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 964,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,48 мин; ESI-MS(+) m/z 963,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 963,4594 Обнаружено: 963,4567.

Получение соединения согласно примеру 5223



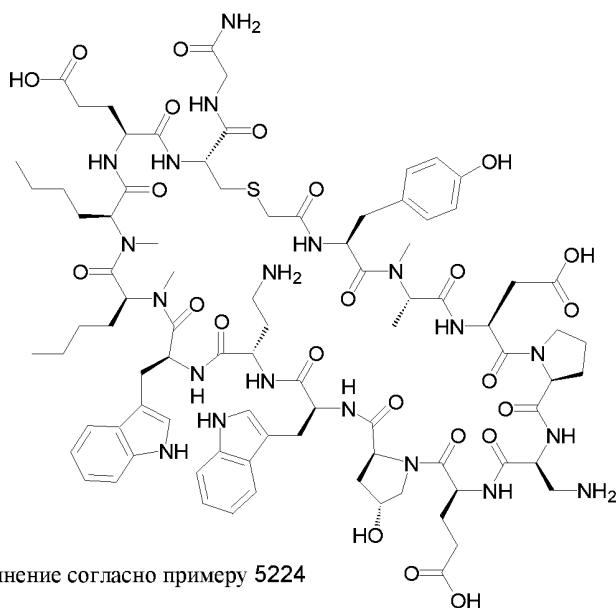
Соединение согласно примеру 5223 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 956,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z 956,6 (M+2H)

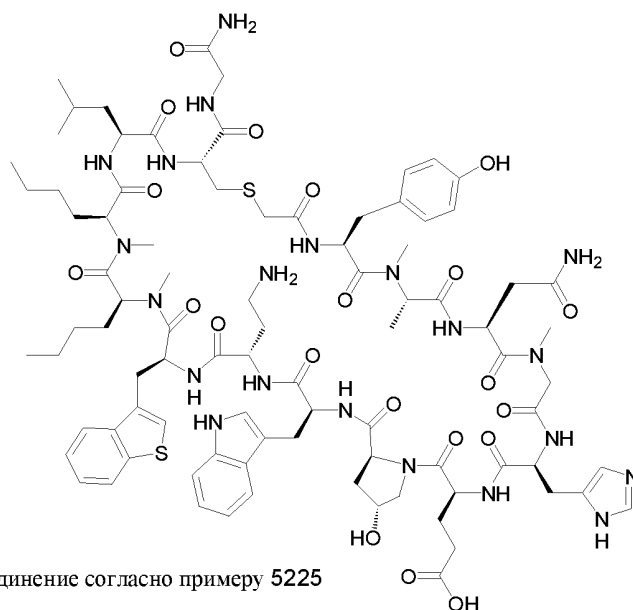
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 955,954 Обнаружено: 955,9503.

Получение соединения согласно примеру 5224



Соединение согласно примеру 5224 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 932,1 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 931,8 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4325 Обнаружено: 931,4303.

Получение соединения согласно примеру 5225



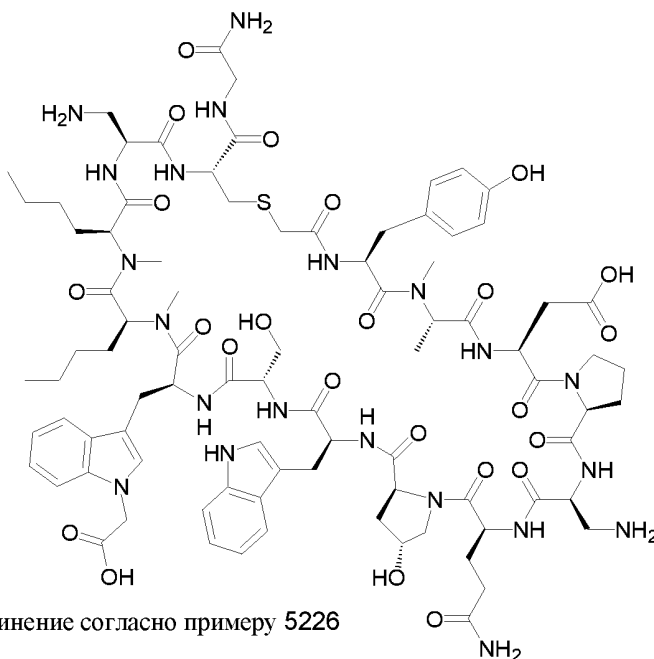
Соединение согласно примеру 5225 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 944,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 944,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9395 Обнаружено: 943,9396.

Получение соединения согласно примеру 5226



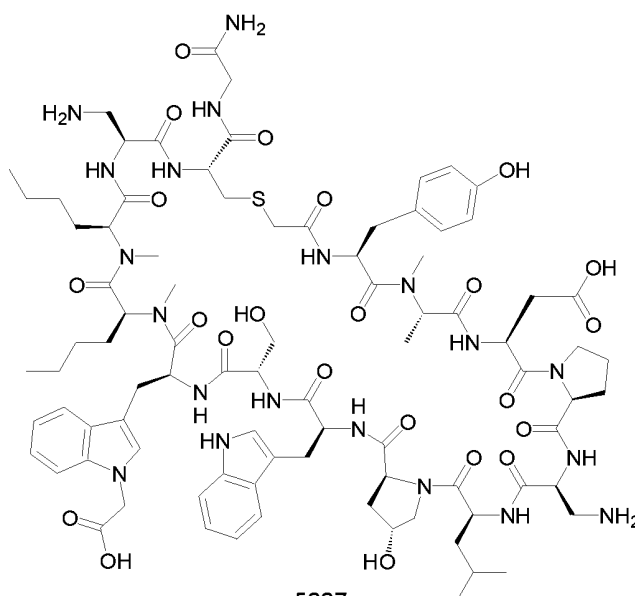
Соединение согласно примеру 5226 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,375 мин; ESI-MS(-) m/z 930,30 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,988 мин; ESI-MS(+) m/z 932,35 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,9302 Обнаружено: 931,9273.

Получение соединения согласно примеру 5227



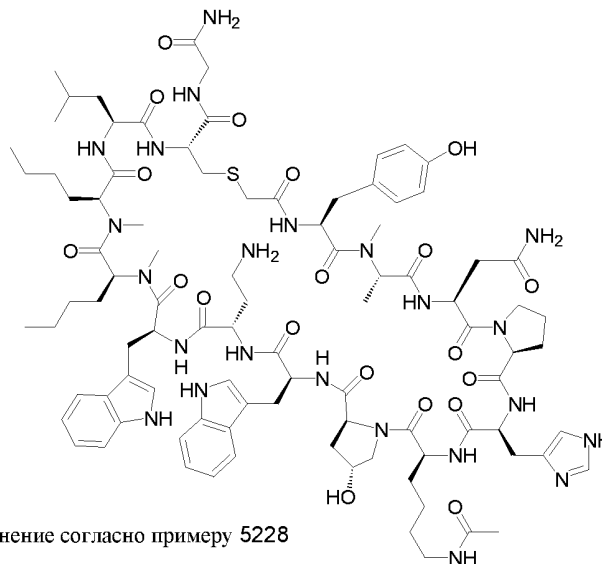
Соединение согласно примеру 5227

Соединение согласно примеру 5227 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,429 мин; ESI-MS(-) m/z 922,45 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,914 мин; ESI-MS(+) m/z 924,45 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4429 Обнаружено: 924,4396.

Получение соединения согласно примеру 5228



Соединение согласно примеру 5228

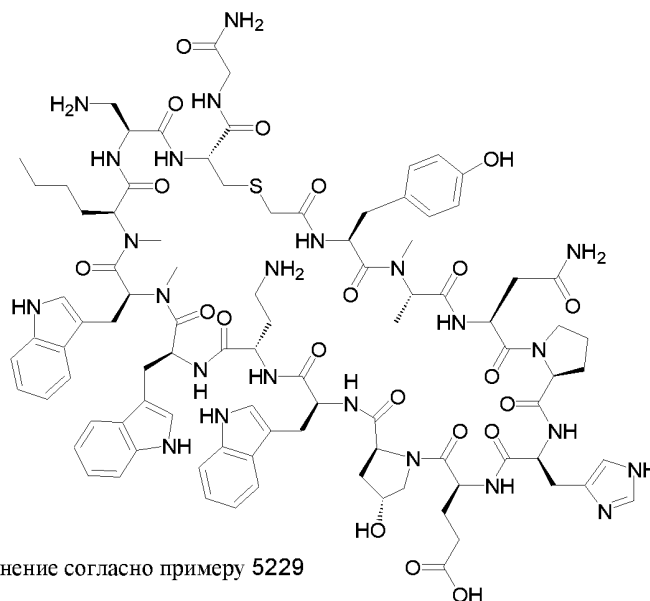
Соединение согласно примеру 5228 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 969,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(-) m/z 267,1 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 968,9982 Обнаружено: 968,9941.

Получение соединения согласно примеру 5229



Соединение согласно примеру 5229

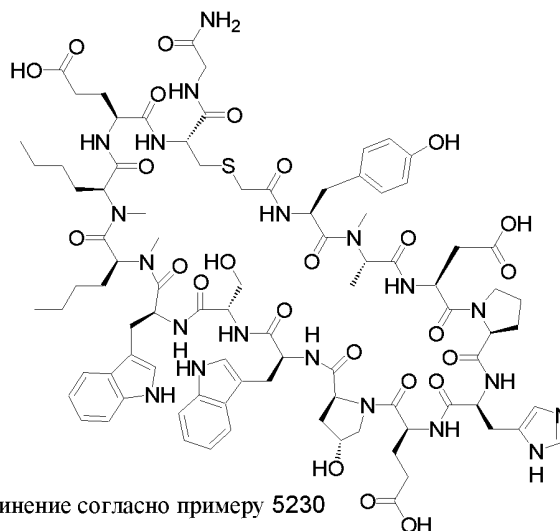
Соединение согласно примеру 5229 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 971,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 972,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4463 Обнаружено: 971,4448.

Получение соединения согласно примеру 5230



Соединение согласно примеру 5230

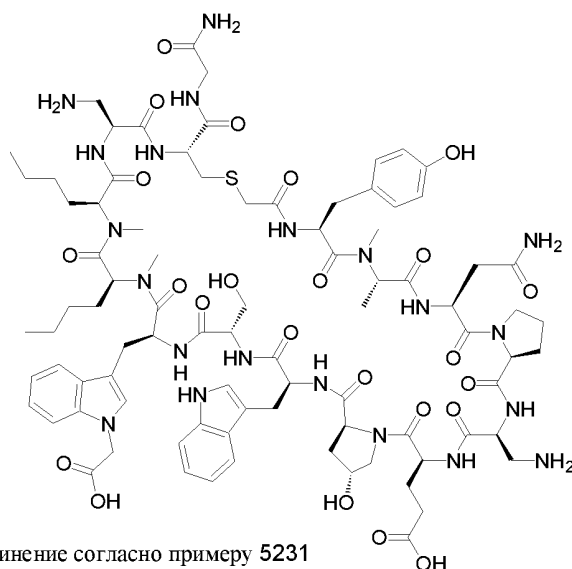
Соединение согласно примеру 5230 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,40 мин; ESI-MS(+) m/z 951,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4222 Обнаружено: 950,4232.

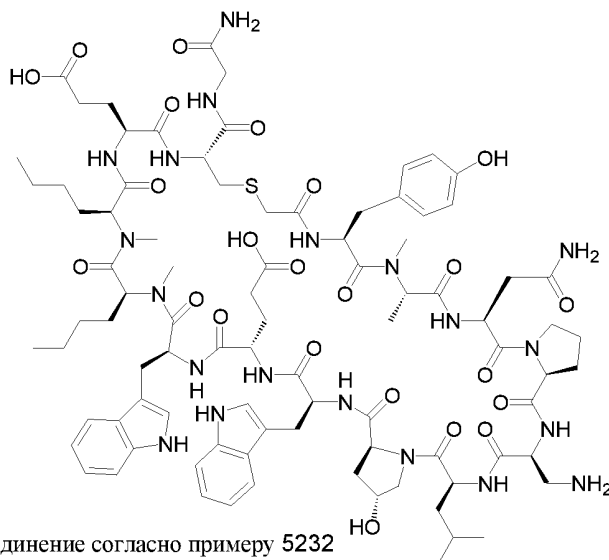
Получение соединения согласно примеру 5231



Соединение согласно примеру 5231

Соединение согласно примеру 5231 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 932,1 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 932,4 (M+2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,9302 Обнаружено: 931,9273.

Получение соединения согласно примеру 5232



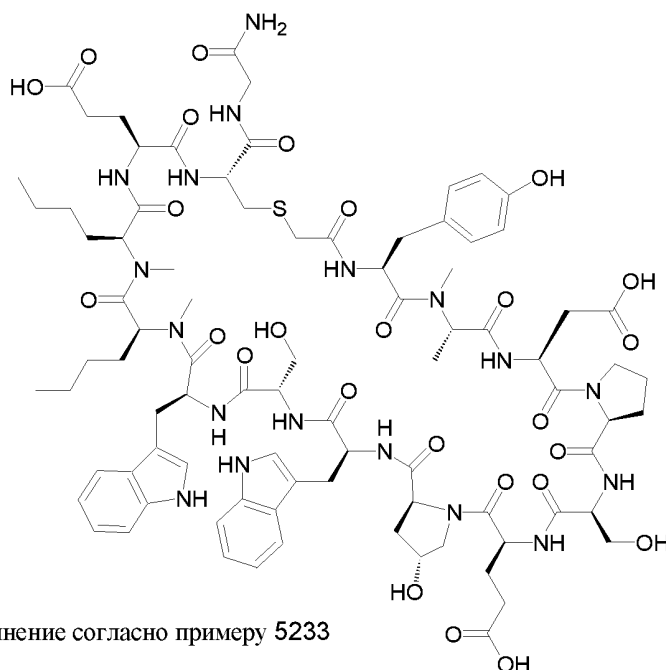
Соединение согласно примеру 5232 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 937,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(-) m/z 936,2 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,4507 Обнаружено: 937,4509.

Получение соединения согласно примеру 5233



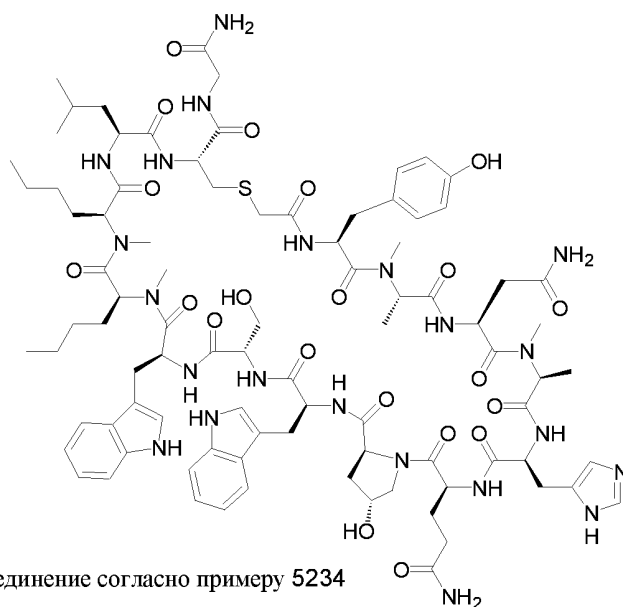
Соединение согласно примеру 5233

Соединение согласно примеру 5233 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 925,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,40 мин; ESI-MS(-) m/z 924,1 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 5234



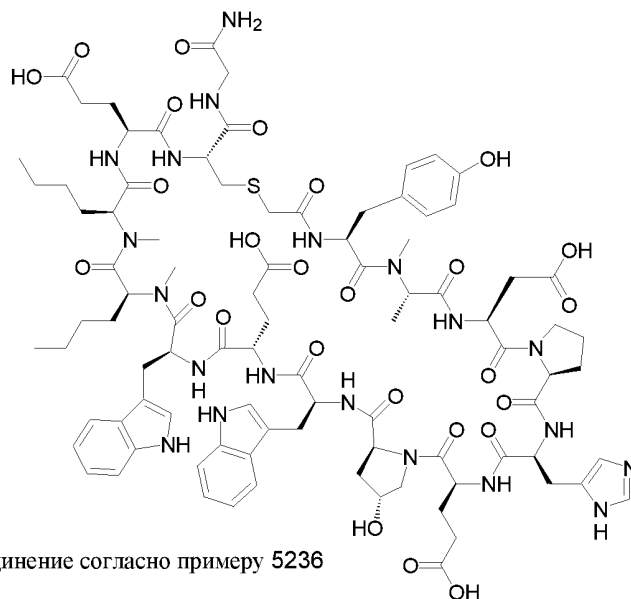
Соединение согласно примеру 5234 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 935,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,71 мин; ESI-MS(-) m/z 933,7 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,4589 Обнаружено: 935,4591.

Получение соединения согласно примеру 5236



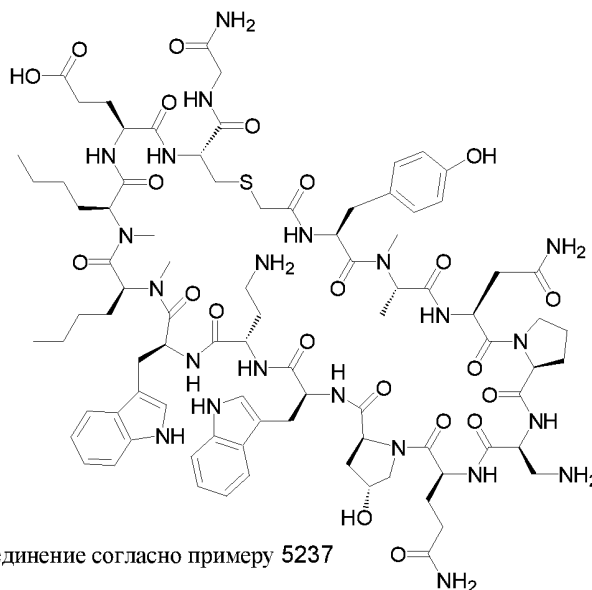
Соединение согласно примеру 5236 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,21 мин; ESI-MS(+) m/z 972,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,31 мин; ESI-MS(+) m/z 972,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4274 Обнаружено: 971,4247.

Получение соединения согласно примеру 5237

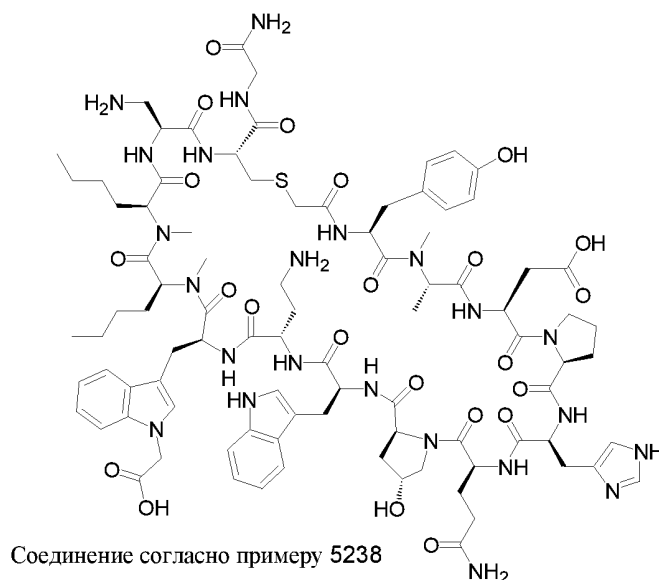


Соединение согласно примеру 5237 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 931,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 931,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,4485 Обнаружено: 930,4441.

Получение соединения согласно примеру 5238



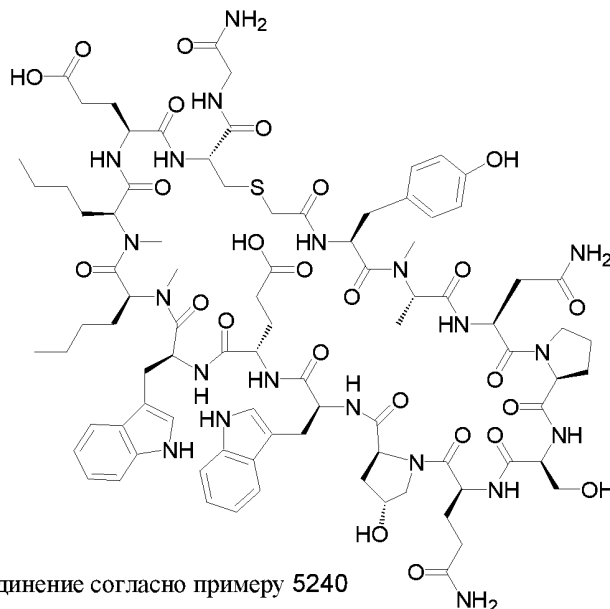
Соединение согласно примеру 5238 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 964,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,46 мин; ESI-MS(+) m/z 964,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 963,9484 Обнаружено: 963,9514.

Получение соединения согласно примеру 5240



Соединение согласно примеру 5240

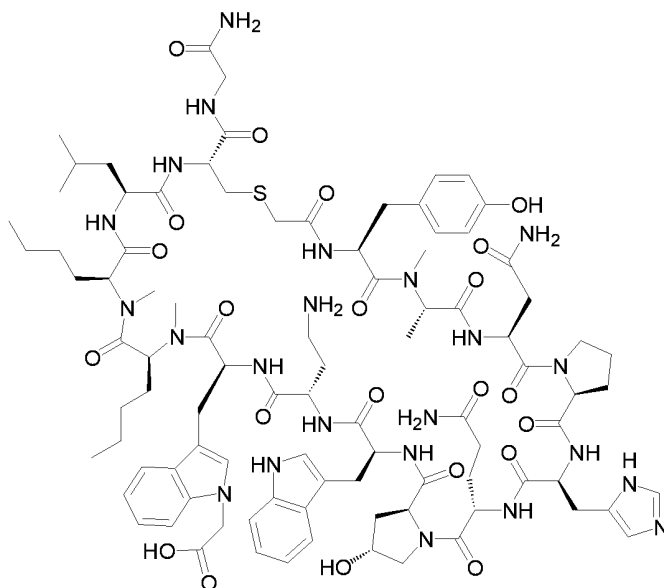
Соединение согласно примеру 5240 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 946,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 946,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,43 Обнаружено: 945,4304.

Получение соединения согласно примеру 5241



Соединение согласно примеру 5241

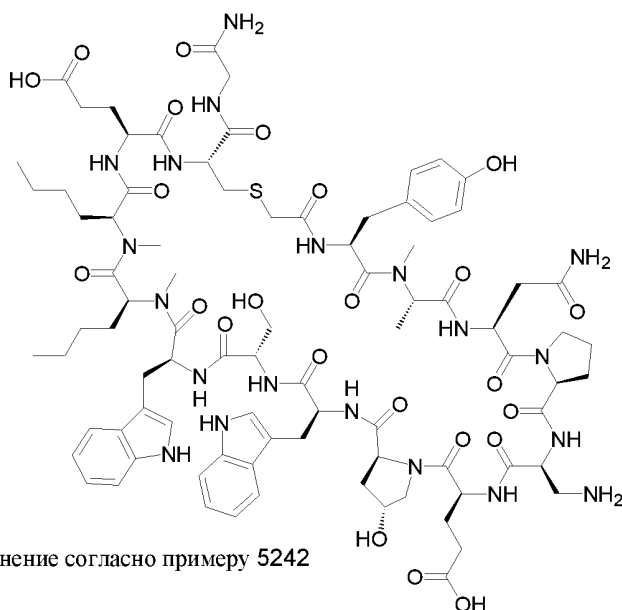
Соединение согласно примеру 5241 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 978,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(-) m/z 975,3 (M-2H)

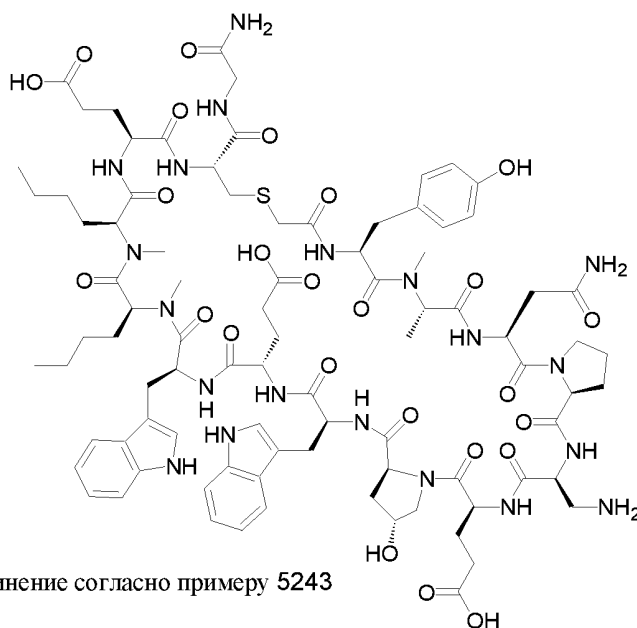
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 976,9774 Обнаружено: 976,9757.

Получение соединения согласно примеру 5242



Соединение согласно примеру 5242 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1849,3 (M+H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(-) m/z 923,1 (M-2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4247 Обнаружено: 924,4248.

Получение соединения согласно примеру 5243



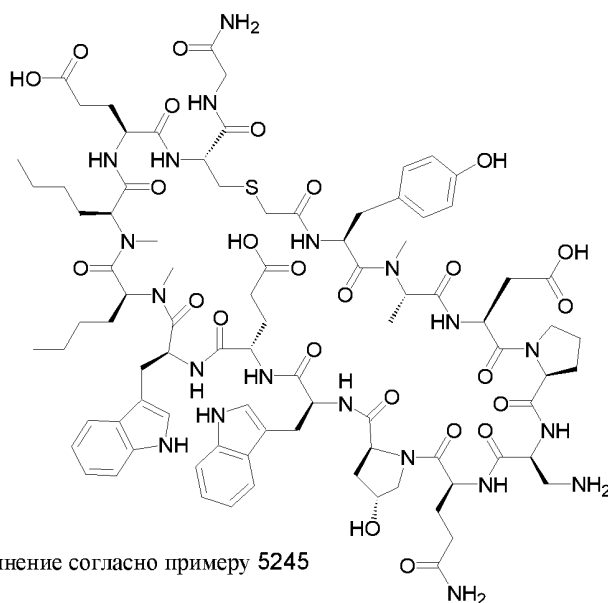
Соединение согласно примеру 5243 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,22 мин; ESI-MS(+) m/z 946,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,31 мин; ESI-MS(-) m/z 944,1 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,43 Обнаружено: 945,4302.

Получение соединения согласно примеру 5245



Соединение согласно примеру 5245 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

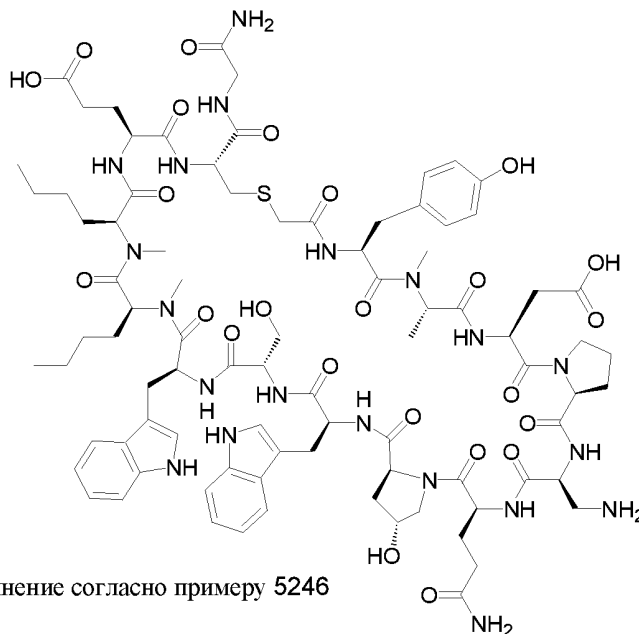
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,576 мин; ESI-MS(+) m/z 946,60 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,171 мин; ESI-MS(+) m/z 945,55 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,576 мин; ESI-MS(+) m/z 946,60 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,43 Обнаружено: 945,4308.

Получение соединения согласно примеру 5246



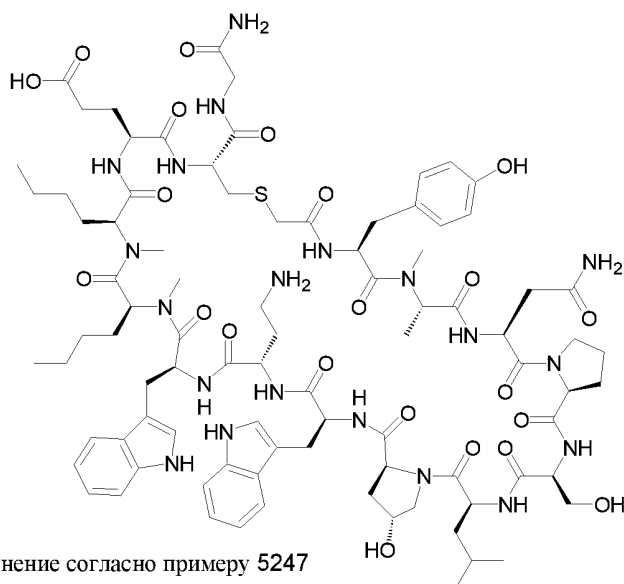
Соединение согласно примеру 5246

Соединение согласно примеру 5246 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(-) m/z 923,0 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 925,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4247 Обнаружено: 924,4249.

Получение соединения согласно примеру 5247



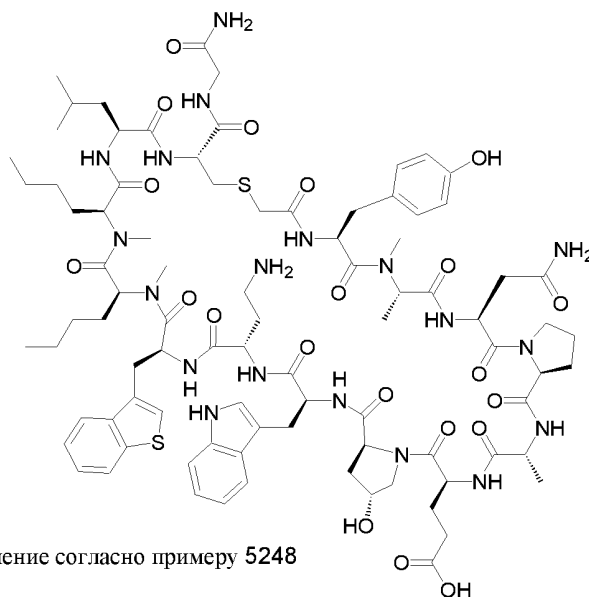
Соединение согласно примеру 5247 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 924,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(-) m/z 922,1 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,4533 Обнаружено: 923,449.

Получение соединения согласно примеру 5248

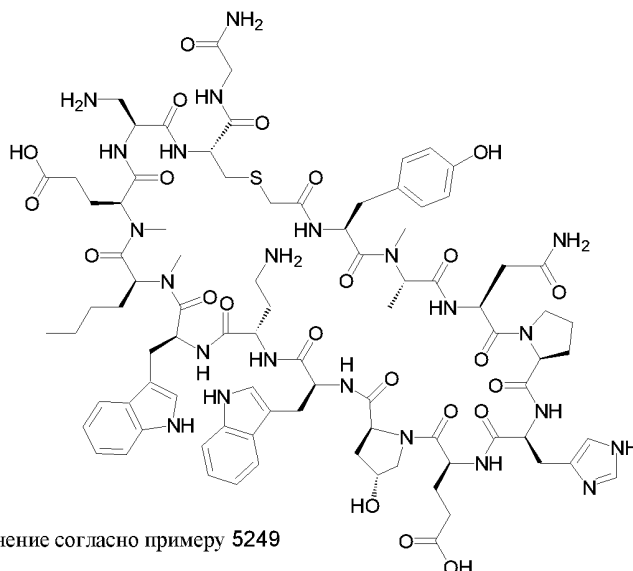


Соединение согласно примеру 5248 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 1847,4 (M+H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 924,5 (M+2H).

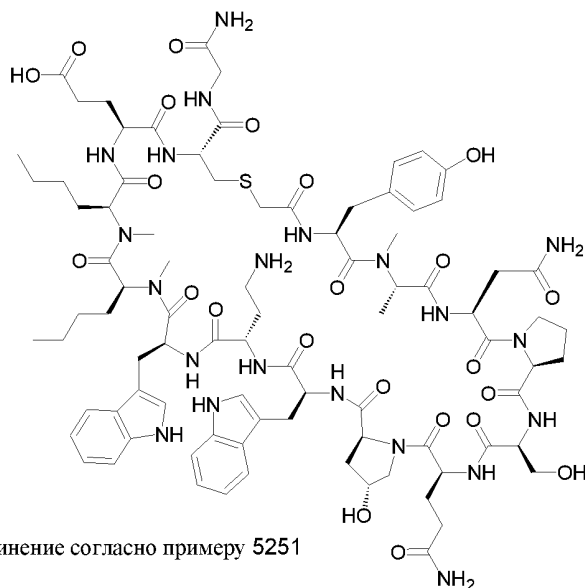
Получение соединения согласно примеру 5249



Соединение согласно примеру 5249

Соединение согласно примеру 5249 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,06 мин; ESI-MS(+) m/z 943,5 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,16 мин; ESI-MS(-) m/z 941,4 (M-2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9279 Обнаружено: 942,9254.

Получение соединения согласно примеру 5251



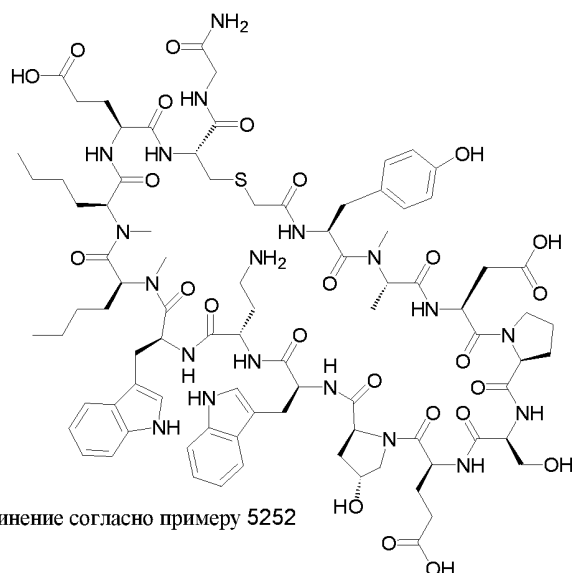
Соединение согласно примеру 5251 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 931,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(-) m/z 929,2 (M-2H)

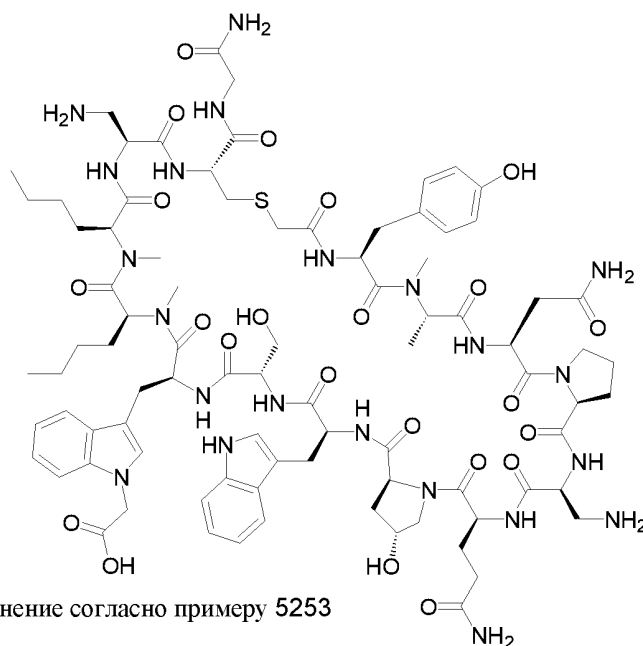
ESI-HRMS(+) m/z: Расчитано: 930,9405 Обнаружено: 930,936.

Получение соединения согласно примеру 5252



Соединение согласно примеру 5252 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 932,3 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,45 мин; ESI-MS(-) m/z 930,6 (M-2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,9245 Обнаружено: 931,9205.

Получение соединения согласно примеру 5253



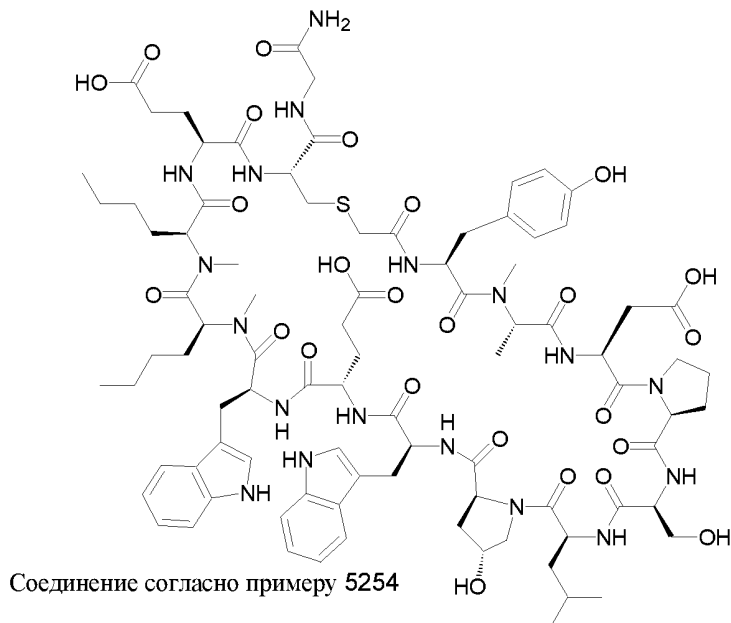
Соединение согласно примеру 5253 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,378 мин; ESI-MS(+) m/z 931,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,862 мин; ESI-MS(-) m/z 929,9 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4381 Обнаружено: 931,435.

Получение соединения согласно примеру 5254



Соединение согласно примеру 5254 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

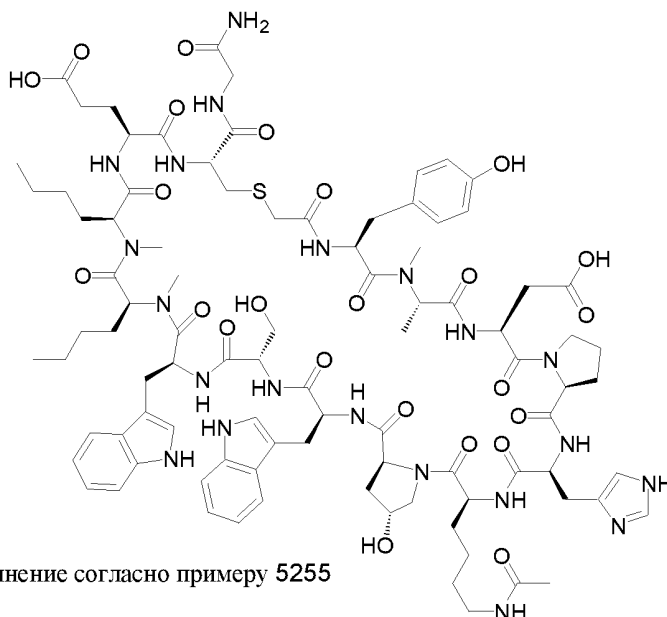
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,655 мин; ESI-MS(+) m/z 938,60 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,40 мин; ESI-MS(+) m/z 939,2 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,655 мин; ESI-MS(+) m/z 938,60 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,4347 Обнаружено: 938,4348.

Получение соединения согласно примеру 5255



Соединение согласно примеру 5255

Соединение согласно примеру 5255 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие

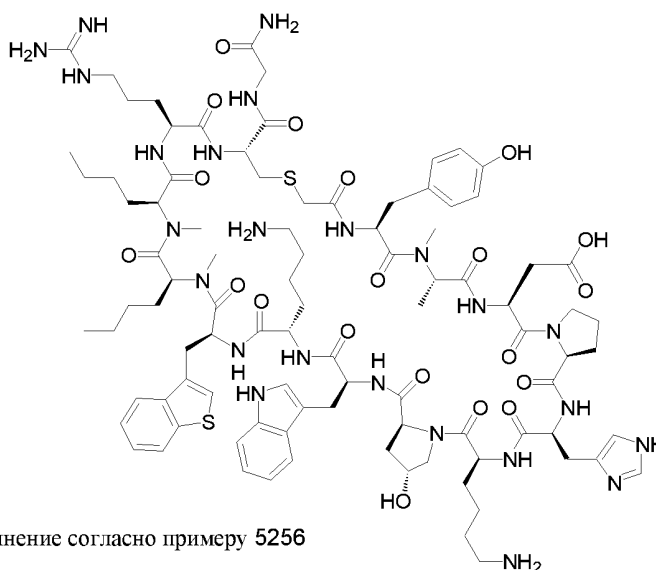
целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 971,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 971,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,9536 Обнаружено: 970,9501.

Получение соединения согласно примеру 5256



Соединение согласно примеру 5256

Соединение согласно примеру 5256 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в

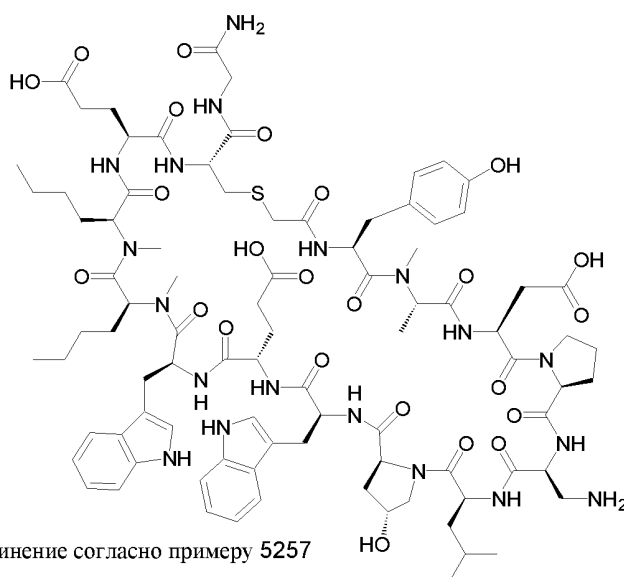
течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 993,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 992,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 992,4897 Обнаружено: 992,4871.

Получение соединения согласно примеру 5257

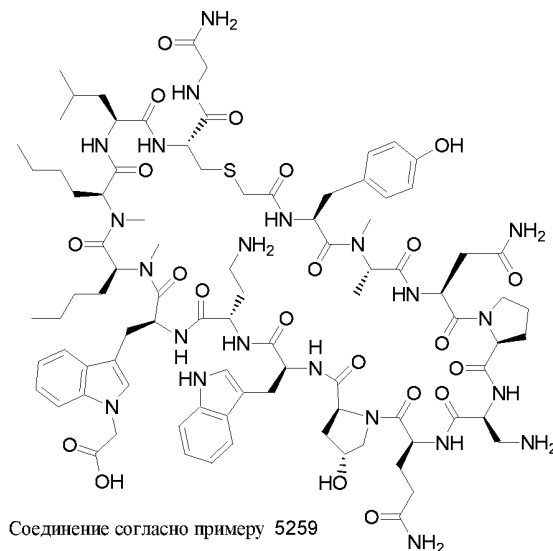


Соединение согласно примеру 5257 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1876,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,45 мин; ESI-MS(-) m/z 936,3 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,9427 Обнаружено: 937,9431.

Получение соединения согласно примеру 5259



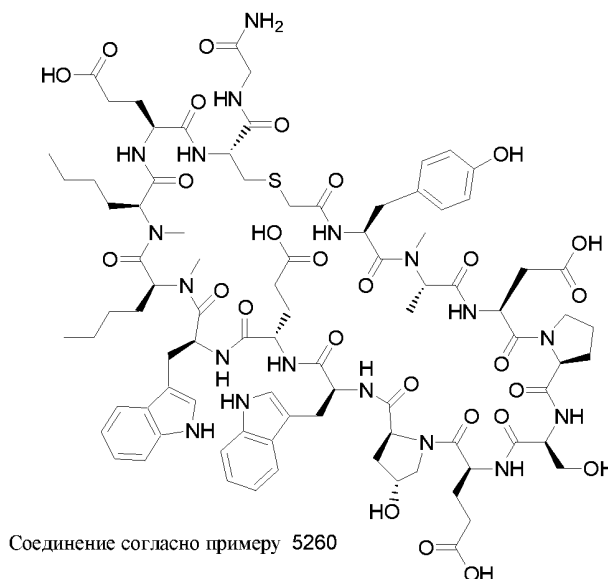
Соединение согласно примеру 5259 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Prelude А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида в DMF (1,0 М, 2 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 951,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(-) m/z 950,0 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,472 Обнаружено: 951,4698.

Получение соединения согласно примеру 5260



Соединение согласно примеру 5260 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

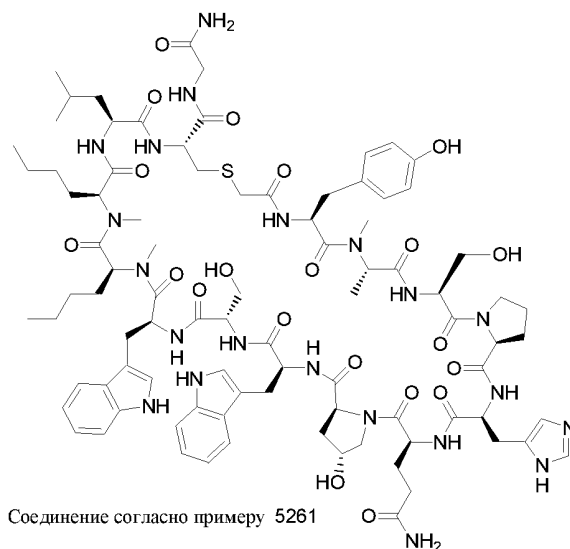
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 928,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 928,6 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,432 мин; ESI-MS(+) m/z 946,70 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 946,414 Обнаружено: 946,4138.

Получение соединения согласно примеру 5261



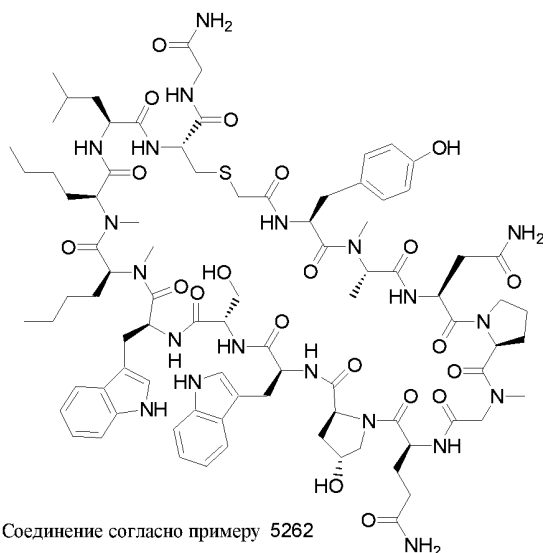
Соединение согласно примеру 5261 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,432 мин; ESI-MS(+) m/z 946,70 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,462 мин; ESI-MS(-) m/z 944,80 (M-2H)

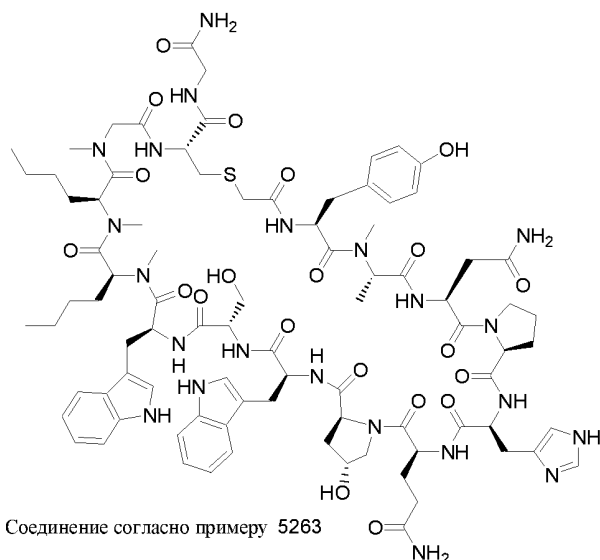
ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 946,414 Обнаружено: 946,4138.

Получение соединения согласно примеру 5262



Соединение согласно примеру 5262 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 908,8 (M+2H)
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(-) m/z 907,1 (M-2H)
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,4480 Обнаружено: 908,4463.

Получение соединения согласно примеру 5263



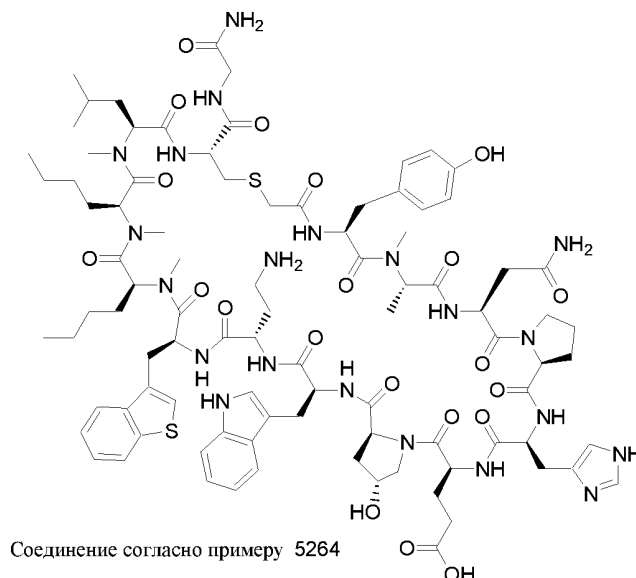
Соединение согласно примеру 5263 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 920,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(-) m/z 919,2 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 920,4354 Обнаружено: 920,4356.

Получение соединения согласно примеру 5264



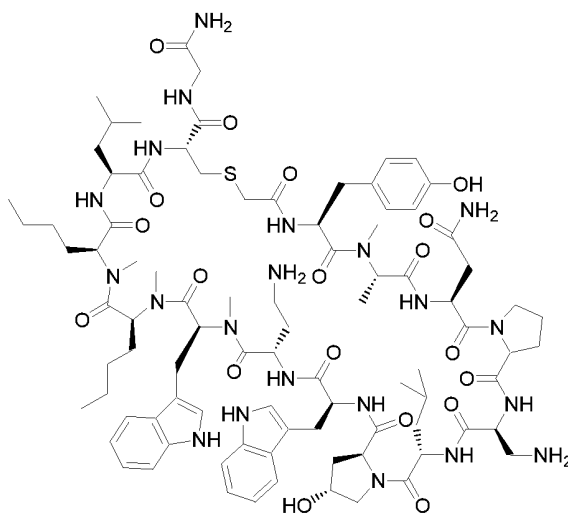
Соединение согласно примеру 5264 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(=) m/z 964,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 964,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 963,9551 Обнаружено: 963,9530.

Получение соединения согласно примеру 5265



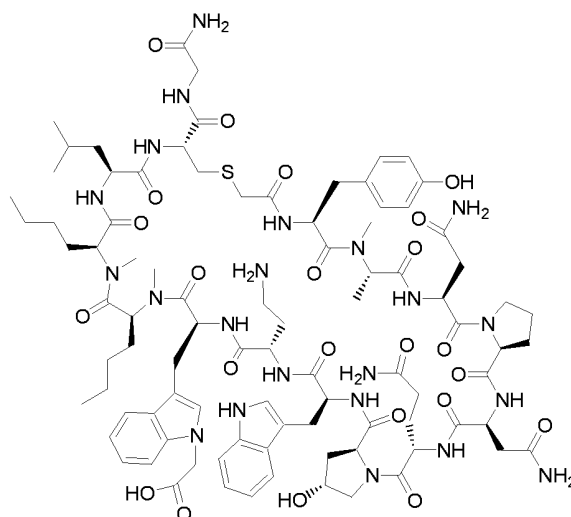
Соединение согласно примеру 5265

Соединение согласно примеру 5265 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,631 мин; ESI-MS(-) m/z 920,30 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,126 мин; ESI-MS(+) m/z 922,35 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6118



Соединение согласно примеру 6118

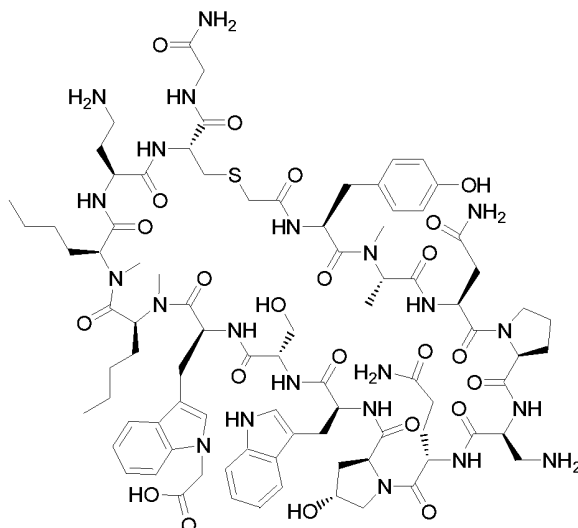
Соединение согласно примеру 6118 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 965,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,16 мин; ESI-MS(+) m/z 965,65 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,4694 Обнаружено: 965,4676.

Получение соединения согласно примеру 6119



Соединение согласно примеру 6119

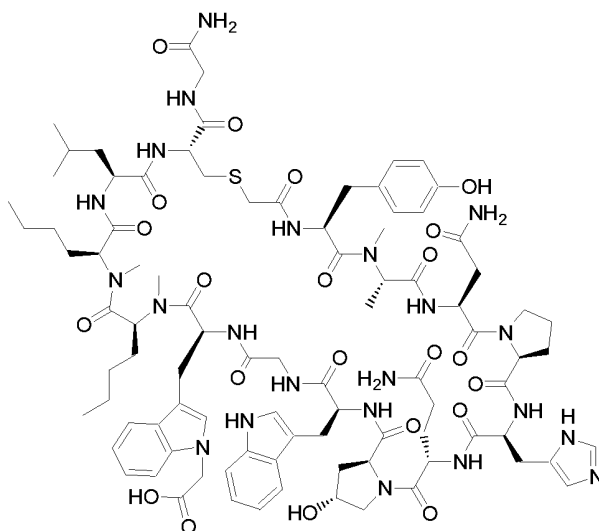
Соединение согласно примеру 6119 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,27 мин; ESI-MS(+) m/z 938,75 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 939 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,446 Обнаружено: 938,444.

Получение соединения согласно примеру 6128



Соединение согласно примеру 6128

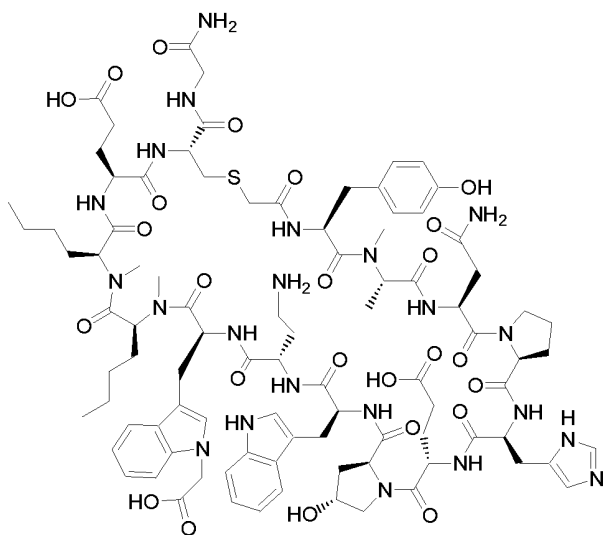
Соединение согласно примеру 6128 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 956,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 956,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 955,4563 Обнаружено: 955,4553.

Получение соединения согласно примеру 6134



Соединение согласно примеру 6134

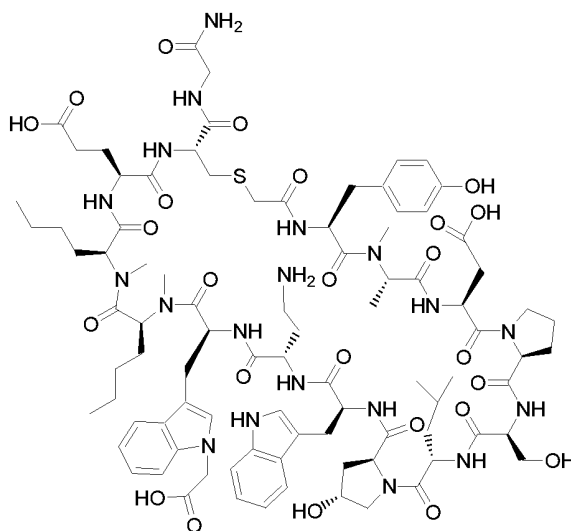
Соединение согласно примеру 6134 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,22 мин; ESI-MS(-) m/z 984,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,30 мин; ESI-MS(-) m/z 984,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 985,4487 Обнаружено: 985,4464.

Получение соединения согласно примеру 6135



Соединение согласно примеру 6135

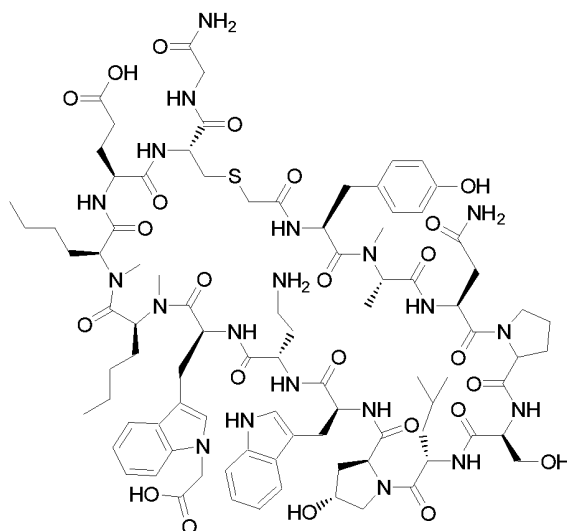
Соединение согласно примеру 6135 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,18 мин; ESI-MS(+) m/z 954,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 953,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,948 Обнаружено: 952,9465.

Получение соединения согласно примеру 6136



Соединение согласно примеру 6136

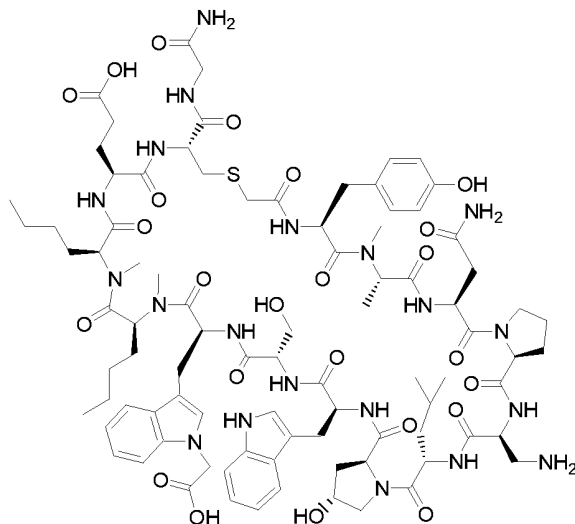
Соединение согласно примеру 6136 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 952,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,90 мин; ESI-MS(+) m/z 952,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,456 Обнаружено: 952,4533.

Получение соединения согласно примеру 6137

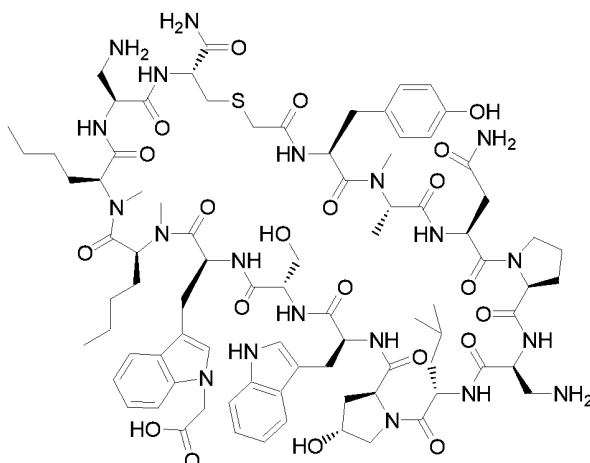


Соединение согласно примеру 6137

Соединение согласно примеру 6137 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 945,95 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,4482 Обнаружено: 945,4472.

Получение соединения согласно примеру 6140



Соединение согласно примеру 6140

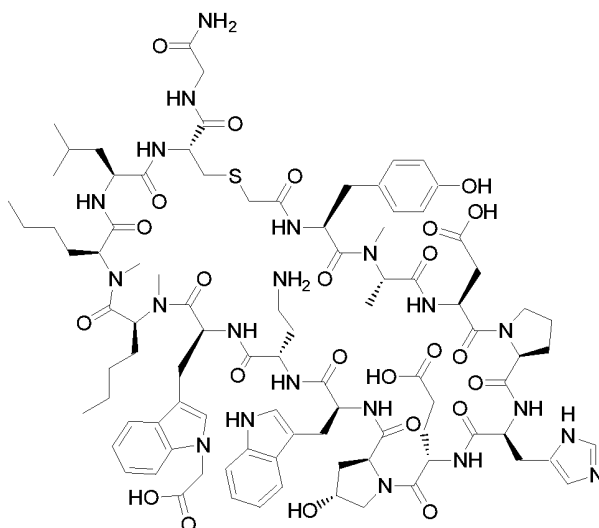
Соединение согласно примеру 6140 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 896,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 896,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 895,4402 Обнаружено: 895,4393.

Получение соединения согласно примеру 6141



Соединение согласно примеру 6141

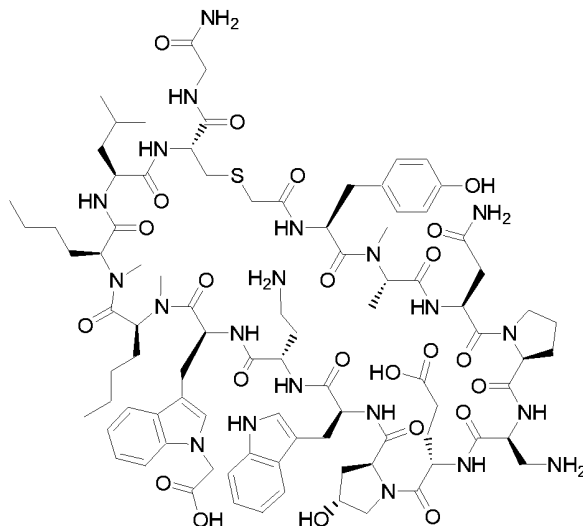
Соединение согласно примеру 6141 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 978,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 978,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 977,9615 Обнаружено: 977,9603.

Получение соединения согласно примеру 6146



Соединение согласно примеру 6146

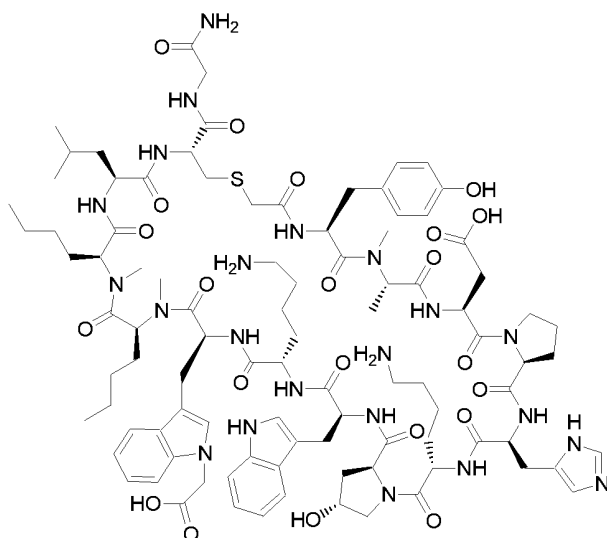
Соединение согласно примеру 6146 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 952,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z 952,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,964 Обнаружено: 951,9612.

Получение соединения согласно примеру 6156



Соединение согласно примеру 6156

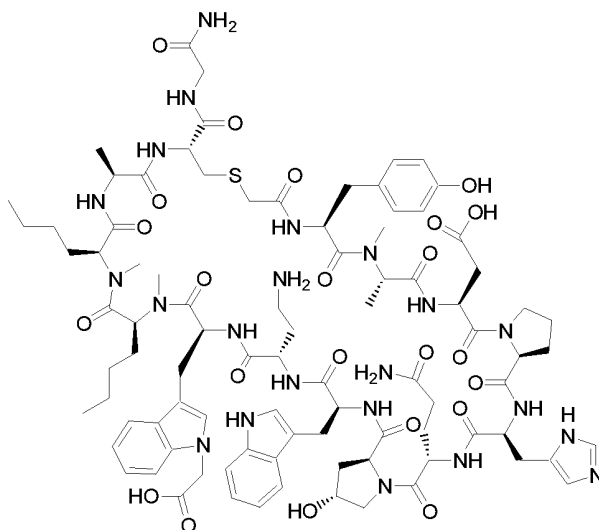
Соединение согласно примеру 6156 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 992,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 992,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 991,5033 Обнаружено: 991,5002.

Получение соединения согласно примеру 6158



Соединение согласно примеру 6158

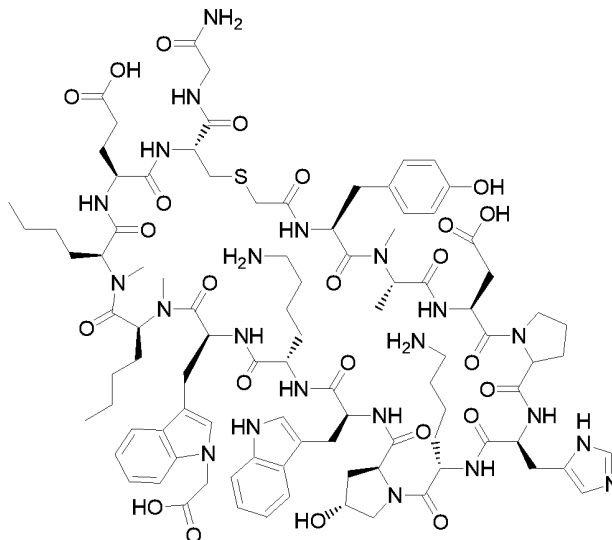
Соединение согласно примеру 6158 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 957,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,43 мин; ESI-MS(+) m/z 956,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,446 Обнаружено: 956,4428.

Получение соединения согласно примеру 6162



Соединение согласно примеру 6162

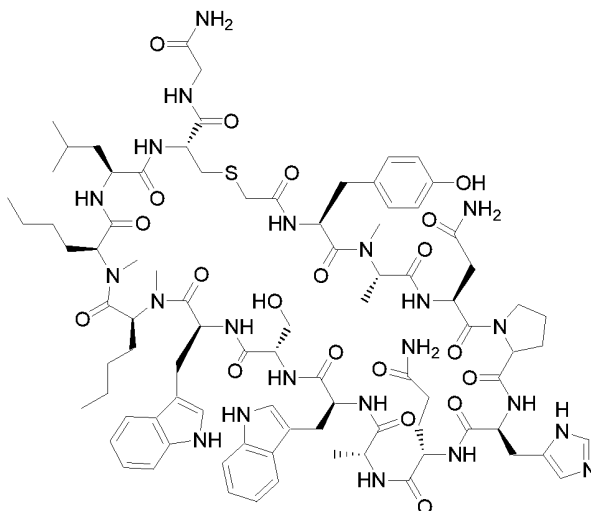
Соединение согласно примеру 6162 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,21 мин; ESI-MS(+) m/z 999,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 999,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 999,4826 Обнаружено: 999,4816.

Получение соединения согласно примеру 6168



Соединение согласно примеру 6168

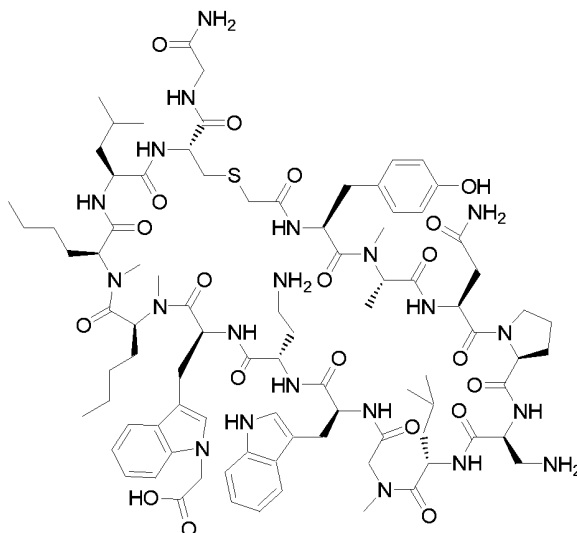
Соединение согласно примеру 6168 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 920,65 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 920,65 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 920,4536 Обнаружено: 920,4506.

Получение соединения согласно примеру 6170



Соединение согласно примеру 6170

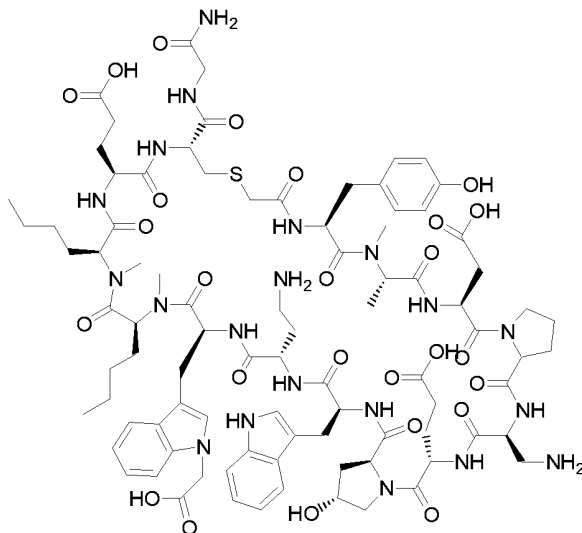
Соединение согласно примеру 6170 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 924,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 924,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,9794 Обнаружено: 922,9764.

Получение соединения согласно примеру 6172



Соединение согласно примеру 6172

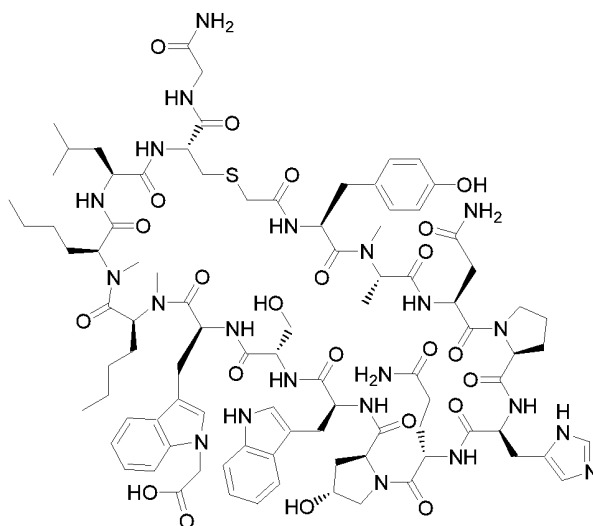
Соединение согласно примеру 6172 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,21 мин; ESI-MS(+) m/z 960,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 960,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4353 Обнаружено: 960,4323.

Получение соединения согласно примеру 6176



Соединение согласно примеру 6176

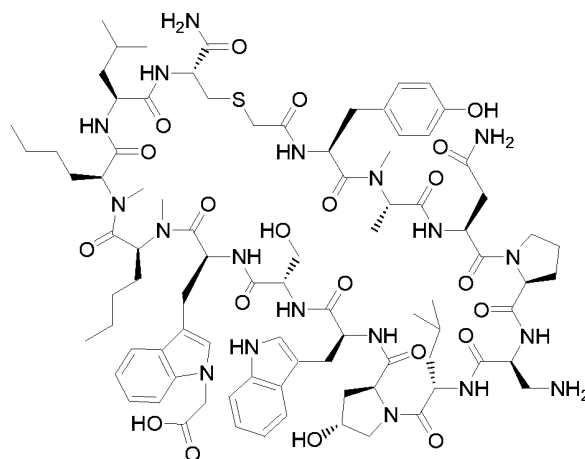
Соединение согласно примеру 6176 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 971,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 970,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6180



Соединение согласно примеру 6180

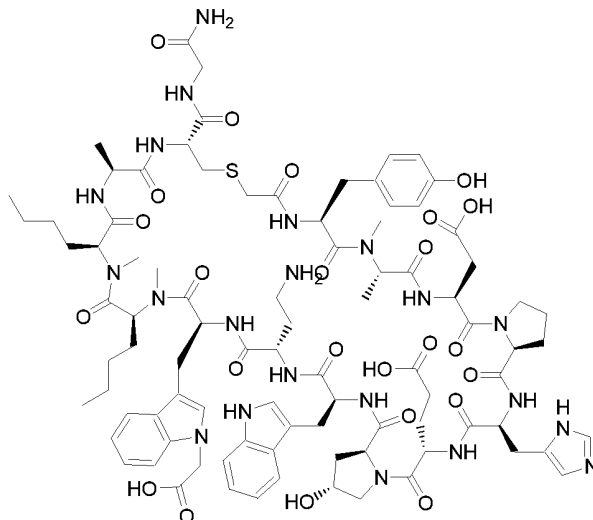
Соединение согласно примеру 6180 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(-) m/z 907,7 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 910,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,9582 Обнаружено: 908,9577.

Получение соединения согласно примеру 6183



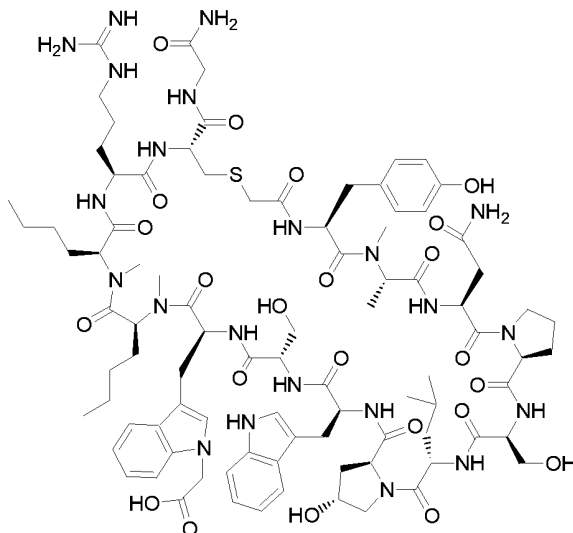
Соединение согласно примеру 6183

Соединение согласно примеру 6183 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 50 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 957,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,36 мин; ESI-MS(+) m/z 957,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6184



Соединение согласно примеру 6184

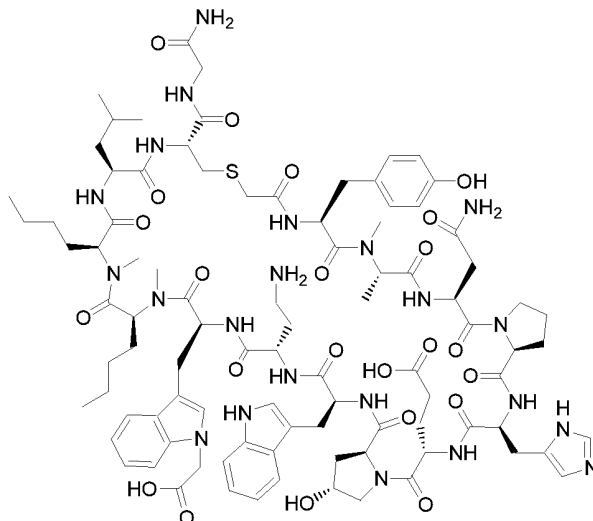
Соединение согласно примеру 6184 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,25 мин; ESI-MS(-) m/z 958,8 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 960,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 959,4694 Обнаружено: 959,4692.

Получение соединения согласно примеру 6185



Соединение согласно примеру 6185

Соединение согласно примеру 6185 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты;

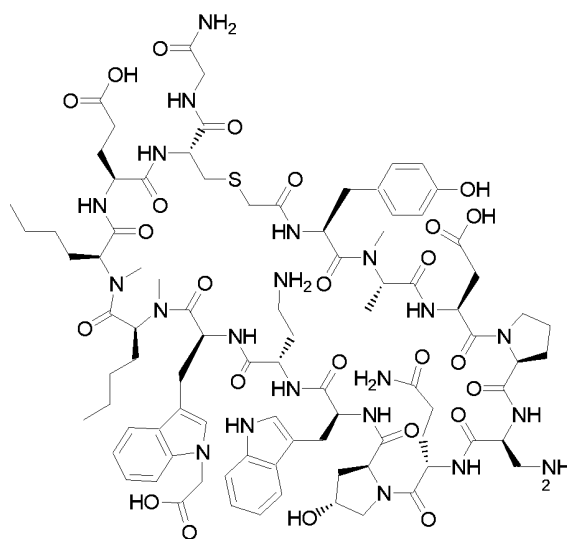
градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(-) m/z 976,9 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 977,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 977,4694 Обнаружено: 977,4692.

Получение соединения согласно примеру 6189



Соединение согласно примеру 6189

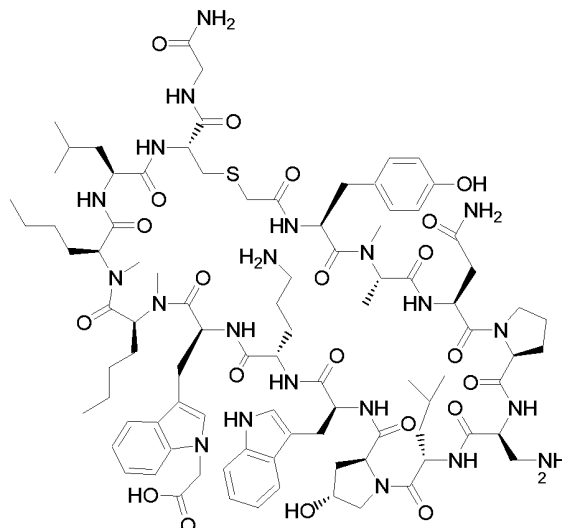
Соединение согласно примеру 6189 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,18 мин; ESI-MS(+) m/z 960,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,33 мин; ESI-MS(+) m/z 960,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 959,9433 Обнаружено: 959,9404.

Получение соединения согласно примеру 6201



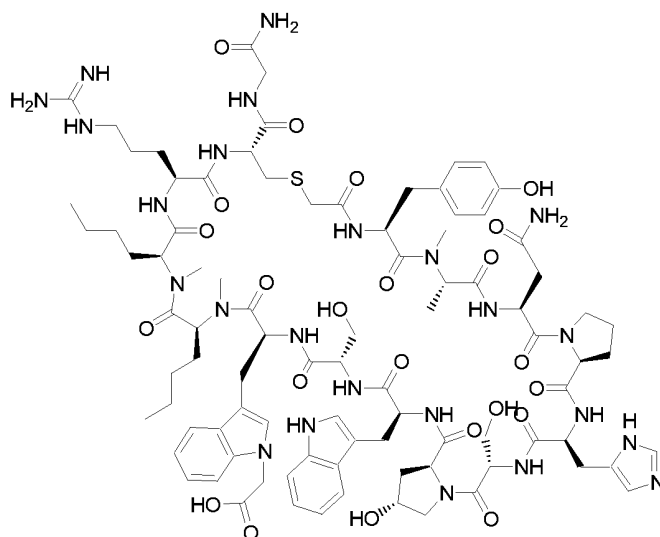
Соединение согласно примеру 6201

Соединение согласно примеру 6201 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6202



Соединение согласно примеру 6202

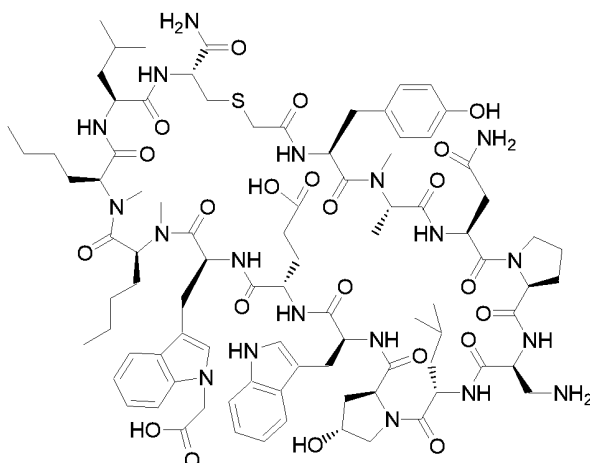
Соединение согласно примеру 6202 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,27 мин; ESI-MS(+) m/z 972,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 972,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4569 Обнаружено: 971,4558.

Получение соединения согласно примеру 6203



Соединение согласно примеру 6203

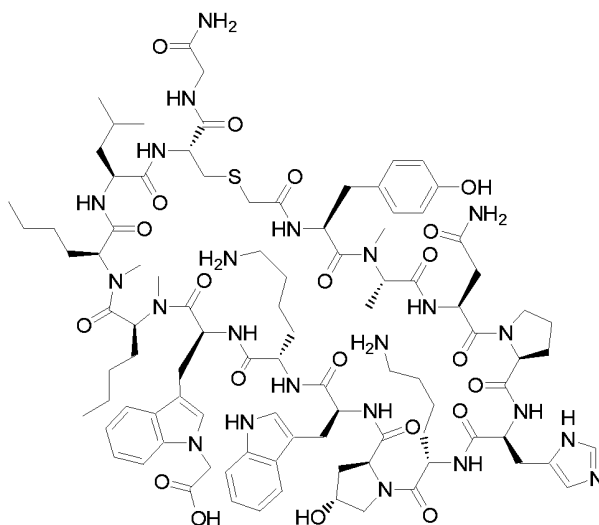
Соединение согласно примеру 6203 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(-) m/z 929,0 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(+) m/z 931,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,9635 Обнаружено: 929,9623.

Получение соединения согласно примеру 6204



Соединение согласно примеру 6204

Соединение согласно примеру 6204 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при

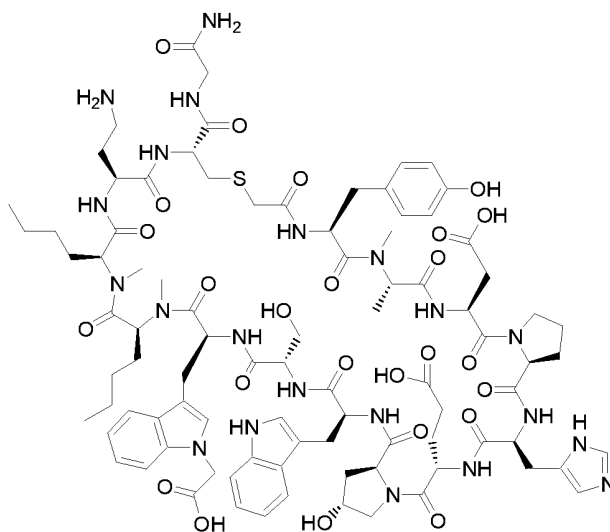
100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 991,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 991,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 991,0113 Обнаружено: 991,0095.

Получение соединения согласно примеру 6207



Соединение согласно примеру 6207

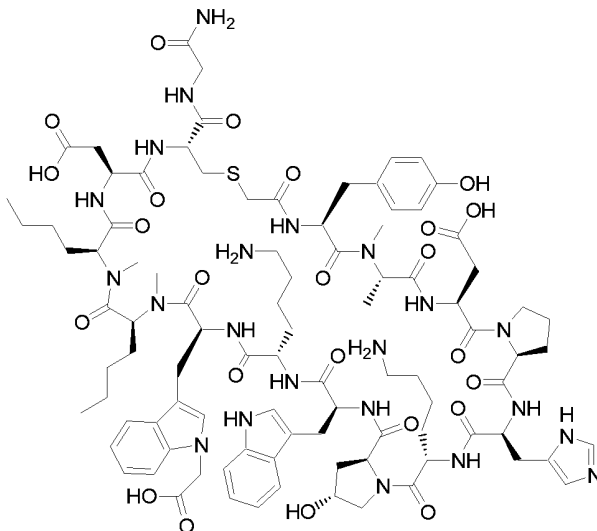
Соединение согласно примеру 6207 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(-) m/z 907,7 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 910,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,9582 Обнаружено: 908,9577.

Получение соединения согласно примеру 6209



Соединение согласно примеру 6209

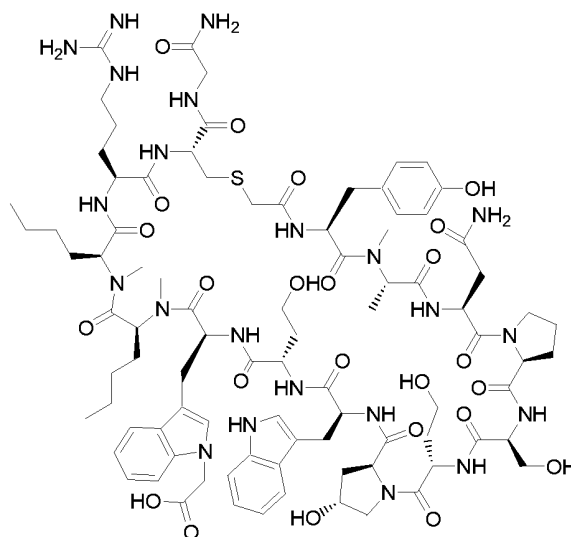
Соединение согласно примеру 6209 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 992,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 993,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 992,4747 Обнаружено: 992,4713.

Получение соединения согласно примеру 6213



Соединение согласно примеру 6213

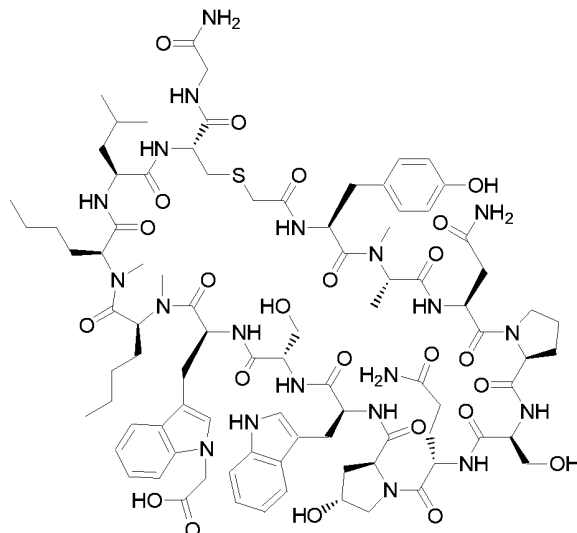
Соединение согласно примеру 6213 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(-) m/z 959,5 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(-) m/z 959,8 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4591 Обнаружено: 960,4585.

Получение соединения согласно примеру 6216



Соединение согласно примеру 6216

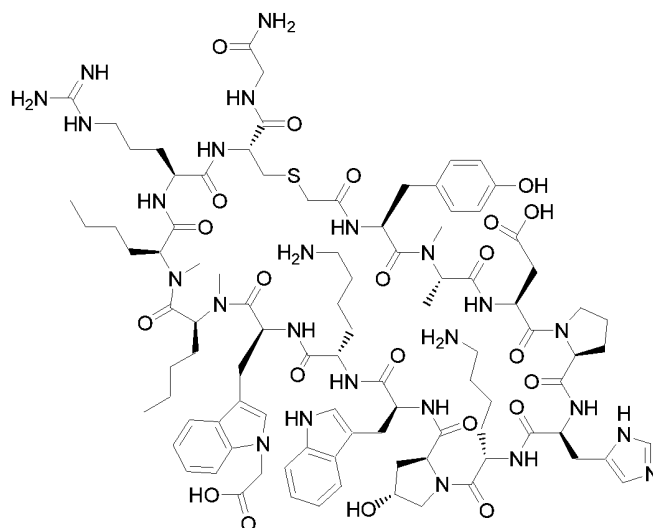
Соединение согласно примеру 6216 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 945,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 945,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,4482 Обнаружено: 945,4472.

Получение соединения согласно примеру 6224



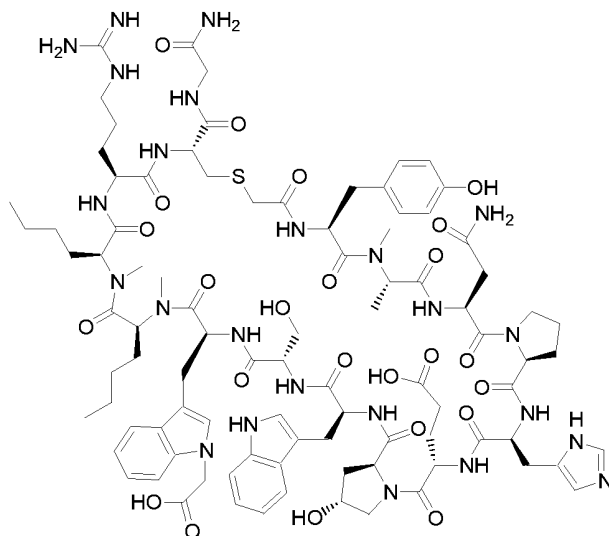
Соединение согласно примеру 6224

Соединение согласно примеру 6224 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 1013,45 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 0,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1013,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6228



Соединение согласно примеру 6228

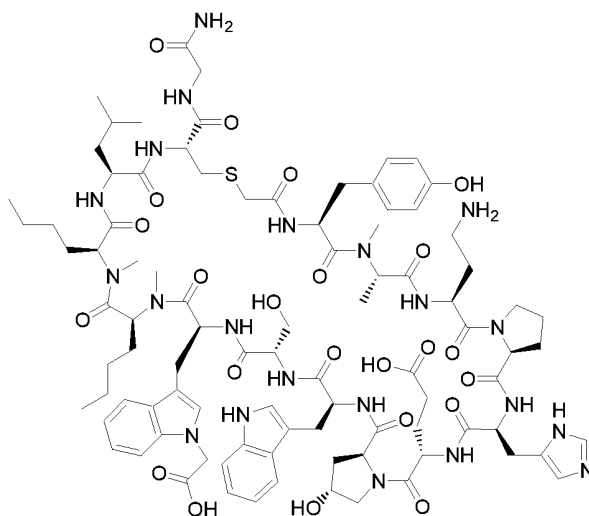
Соединение согласно примеру 6228 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 992,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,85 мин; ESI-MS(+) m/z 992,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 992,4622 Обнаружено: 992,4599.

Получение соединения согласно примеру 6236



Соединение согласно примеру 6236

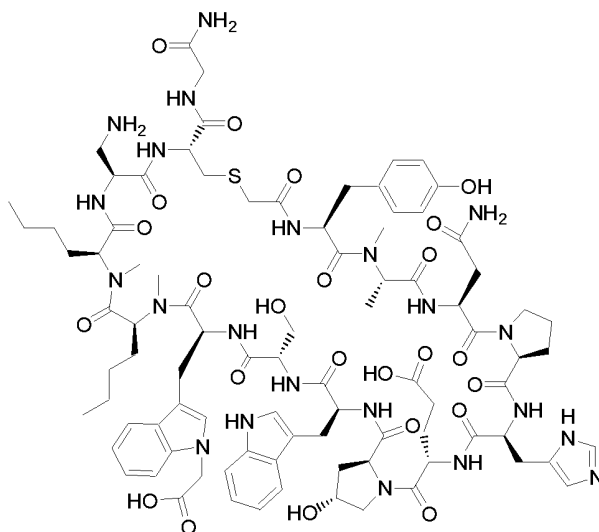
Соединение согласно примеру 6236 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 962,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z 964,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 963,964 Обнаружено: 963,9611.

Получение соединения согласно примеру 6244



Соединение согласно примеру 6244

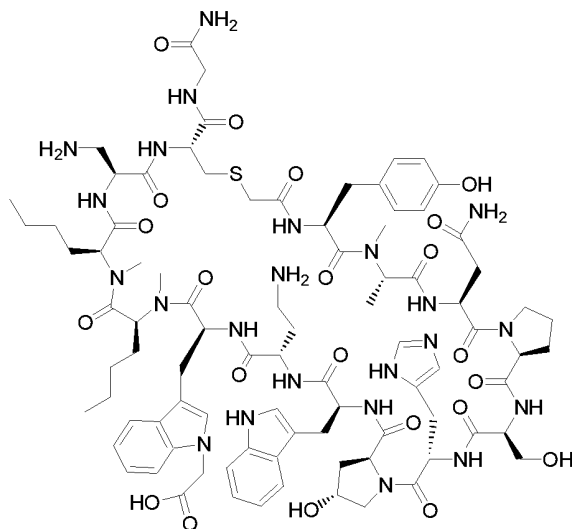
Соединение согласно примеру 6244 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 957,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 957,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,4356 Обнаружено: 957,4328.

Получение соединения согласно примеру 6247



Соединение согласно примеру 6247

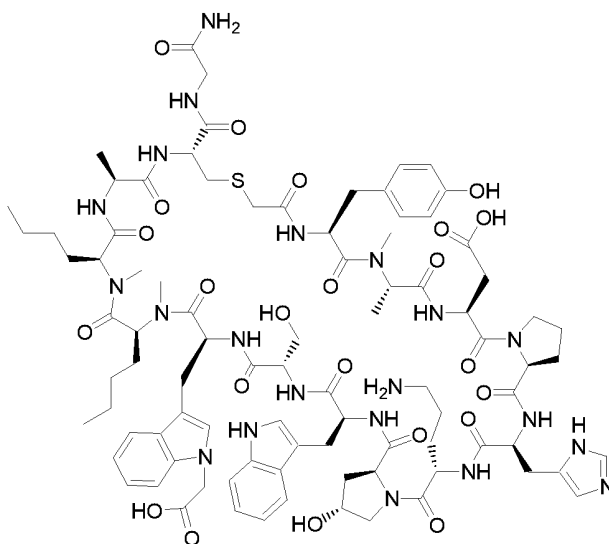
Соединение согласно примеру 6247 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 943,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 942,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9461 Обнаружено: 942,9426.

Получение соединения согласно примеру 6249



Соединение согласно примеру 6249

Соединение согласно примеру 6249 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4M, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил :

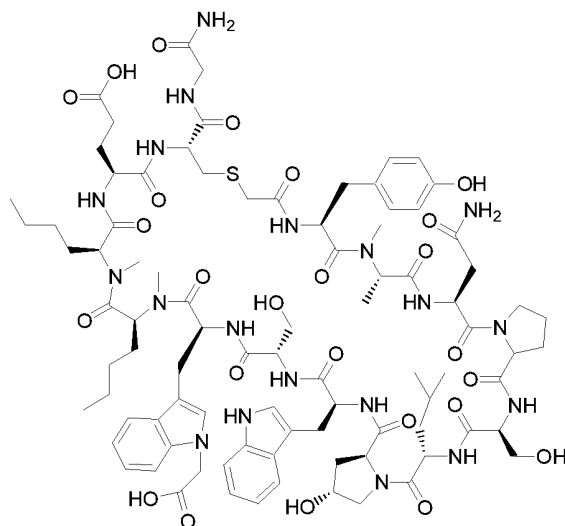
вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9405 Обнаружено: 942,9378.

Получение соединения согласно примеру 6250



Соединение согласно примеру 6250

Соединение согласно примеру 6250 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка:

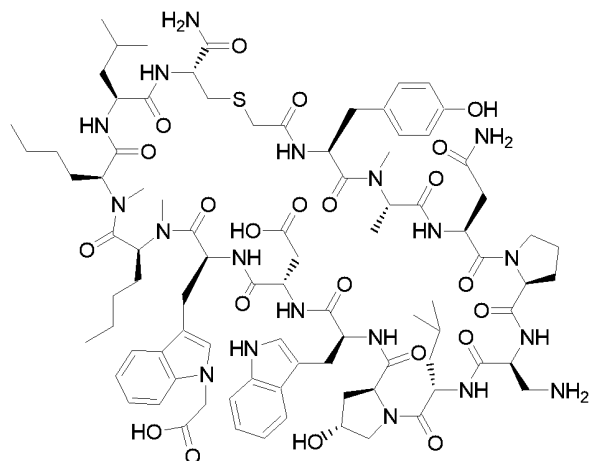
XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 946,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 946,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,9402 Обнаружено: 945,9386.

Получение соединения согласно примеру 6258



Соединение согласно примеру 6258

Соединение согласно примеру 6258 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5

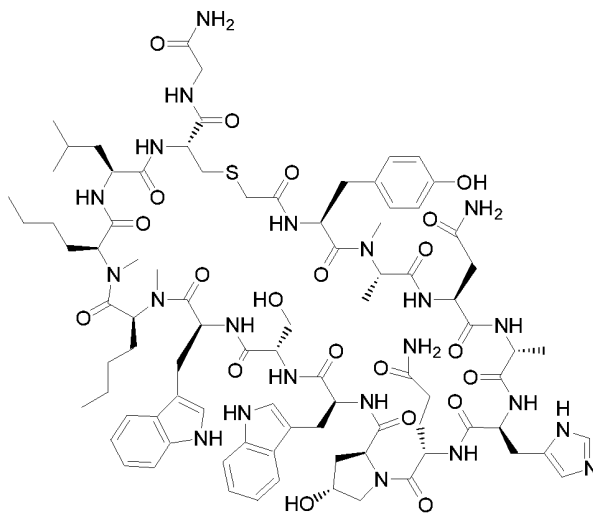
минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 922,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 923,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,9556 Обнаружено: 922,9537.

Получение соединения согласно примеру 6262



Соединение согласно примеру 6262

Соединение согласно примеру 6262 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония;

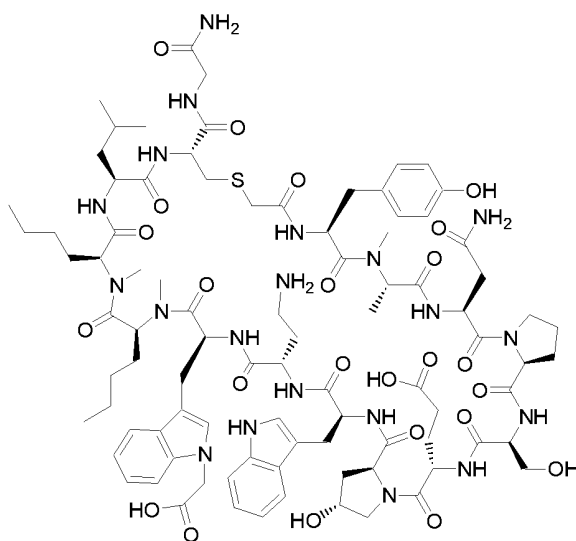
градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 928,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 928,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 928,4511 Обнаружено: 928,4479.

Получение соединения согласно примеру 6266



Соединение согласно примеру 6266

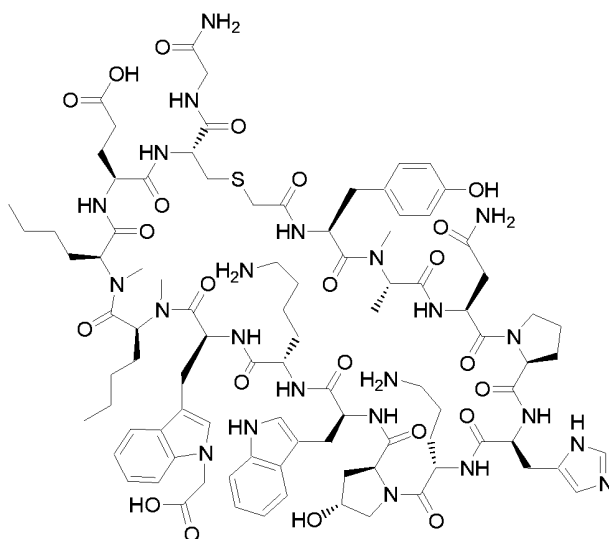
Соединение согласно примеру 6266 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 952,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 952,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,456 Обнаружено: 952,4541.

Получение соединения согласно примеру 6267



Соединение согласно примеру 6267

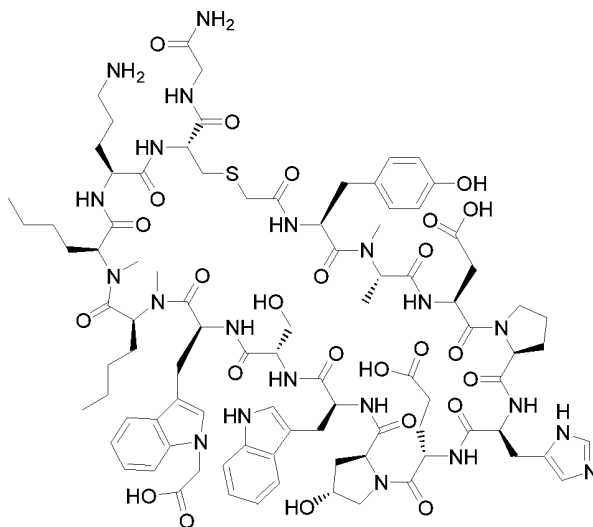
Соединение согласно примеру 6267 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 20,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,26 мин; ESI-MS(+) m/z 992,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 992,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6269



Соединение согласно примеру 6269

Соединение согласно примеру 6269 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

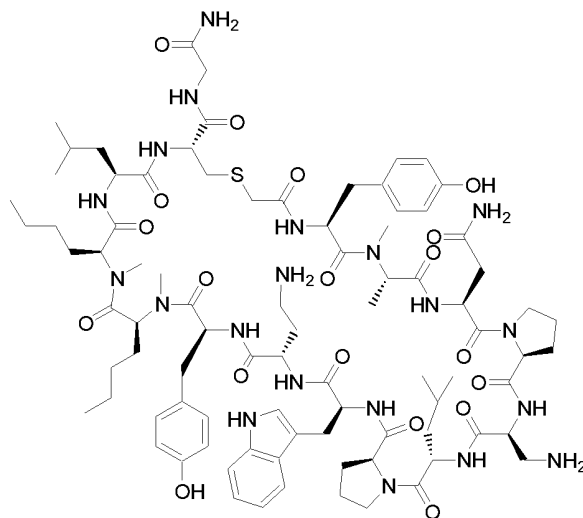
центрифуге. Выход продукта составлял 6,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,19 мин; ESI-MS(+) m/z 972,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 972,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,9433 Обнаружено: 971,9421.

Получение соединения согласно примеру 6272



Соединение согласно примеру 6272

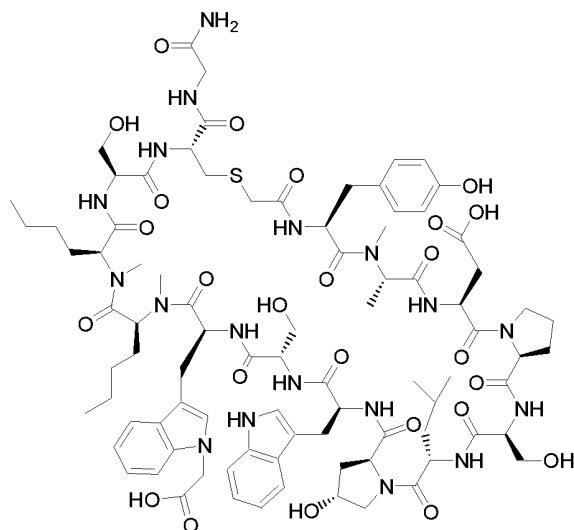
Соединение согласно примеру 6272 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 896,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 896,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 895,4765 Обнаружено: 895,4740.

Получение соединения согласно примеру 6274



Соединение согласно примеру 6274

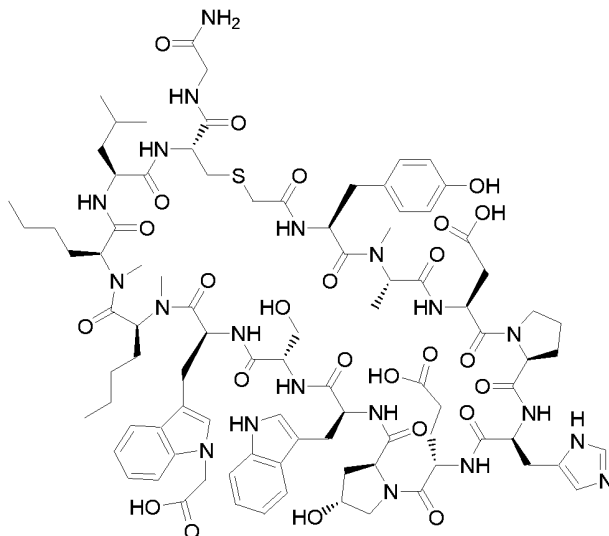
Соединение согласно примеру 6274 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 925,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 925,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 925,4269 Обнаружено: 925,4266.

Получение соединения согласно примеру 6276



Соединение согласно примеру 6276

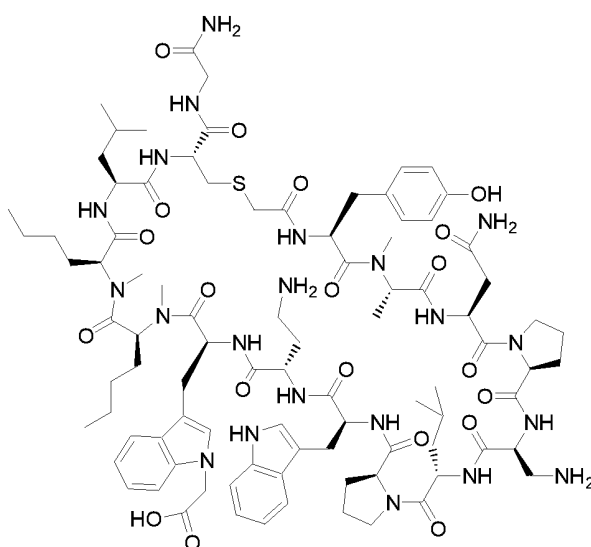
Соединение согласно примеру 6276 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(-) m/z 970,9 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 972,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,4456 Обнаружено: 971,4445.

Получение соединения согласно примеру 6283



Соединение согласно примеру 6283

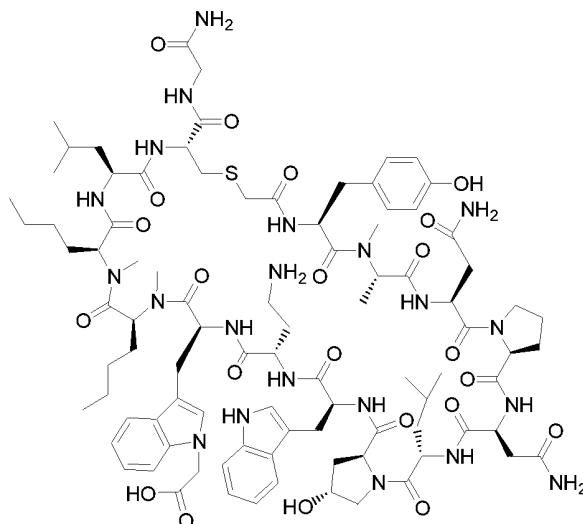
Соединение согласно примеру 6283 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,22 мин; ESI-MS(+) m/z 936,1 (M+2H)

Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 935,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9873 Обнаружено: 935,9857.

Получение соединения согласно примеру 6284



Соединение согласно примеру 6284

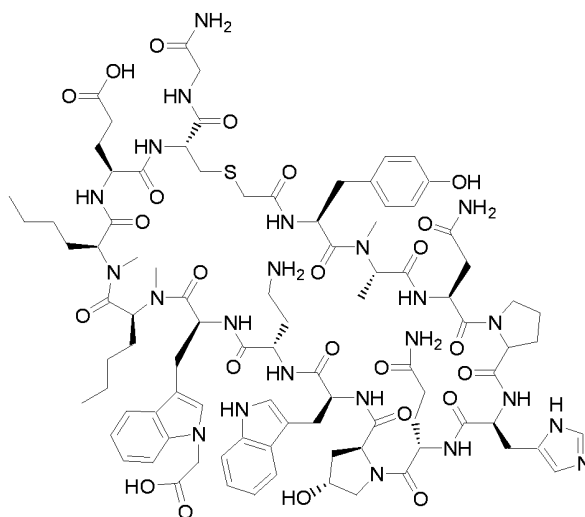
Соединение согласно примеру 6284 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 958,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,22 мин; ESI-MS(+) m/z 958,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,9822 Обнаружено: 957,9801.

Получение соединения согласно примеру 6288



Соединение согласно примеру 6288

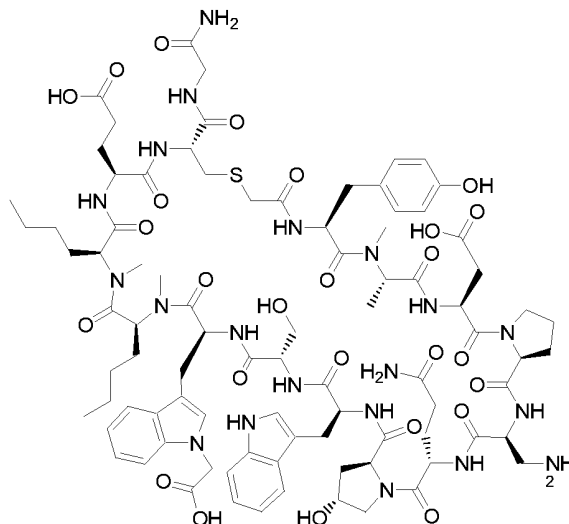
Соединение согласно примеру 6288 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 985,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 985,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 984,9567 Обнаружено: 984,9557.

Получение соединения согласно примеру 6289



Соединение согласно примеру 6289

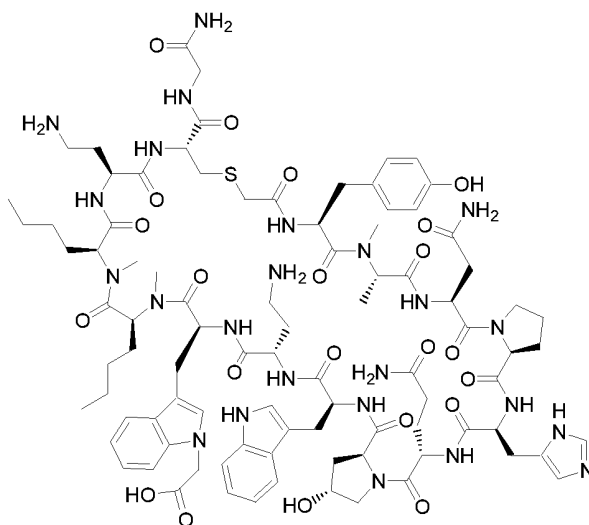
Соединение согласно примеру 6289 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 953,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 953,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 953,4274 Обнаружено: 953,4251.

Получение соединения согласно примеру 6293



Соединение согласно примеру 6293

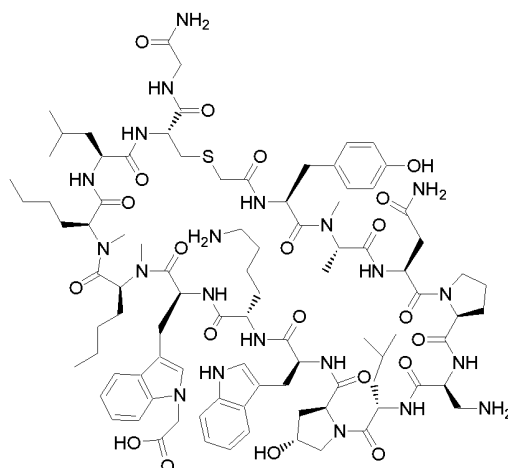
Соединение согласно примеру 6293 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 971,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 971,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,4672 Обнаружено: 970,4643.

Получение соединения согласно примеру 6296



Соединение согласно примеру 6296

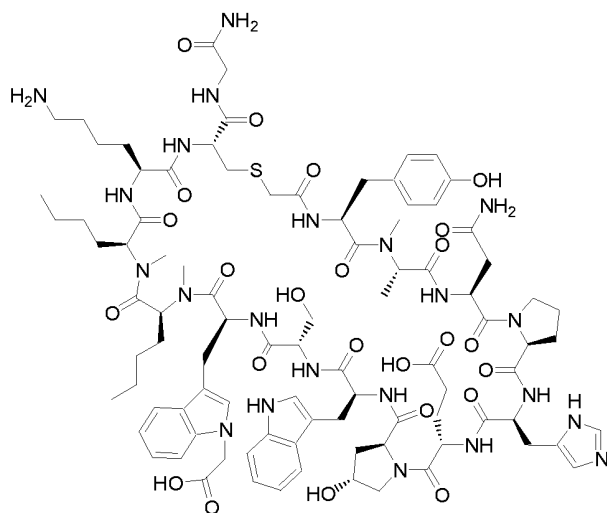
Соединение согласно примеру 6296 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 958,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,01 мин; ESI-MS(+) m/z 958,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,0004 Обнаружено: 957,9994.

Получение соединения согласно примеру 6297



Соединение согласно примеру 6297

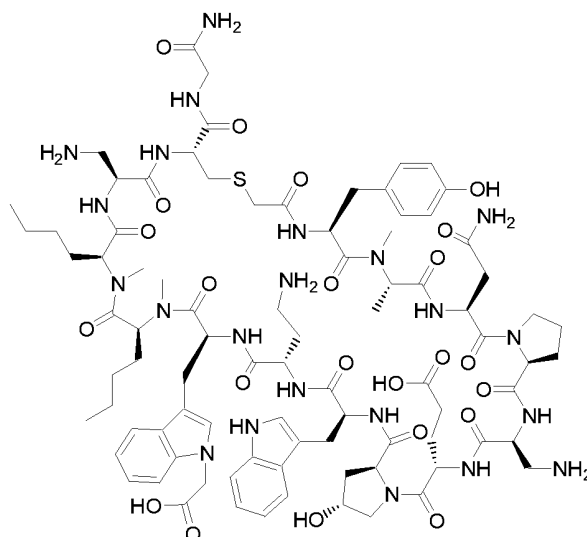
Соединение согласно примеру 6297 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 978,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 978,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 978,4591 Обнаружено: 978,4570.

Получение соединения согласно примеру 6301



Соединение согласно примеру 6301

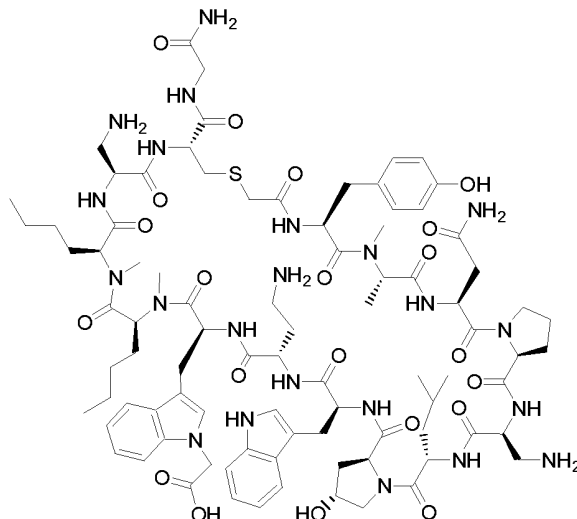
Соединение согласно примеру 6301 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 938,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 938,8 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,446 Обнаружено: 938,4450.

Получение соединения согласно примеру 6303



Соединение согласно примеру 6303

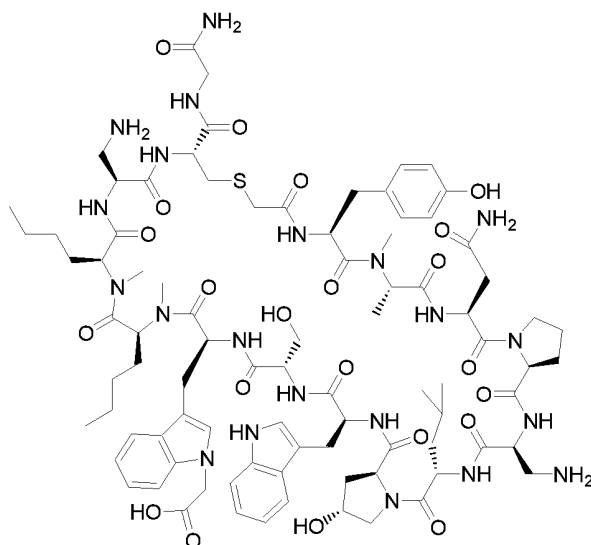
Соединение согласно примеру 6303 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 930,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 930,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,4667 Обнаружено: 930,4644.

Получение соединения согласно примеру 6309



Соединение согласно примеру 6309

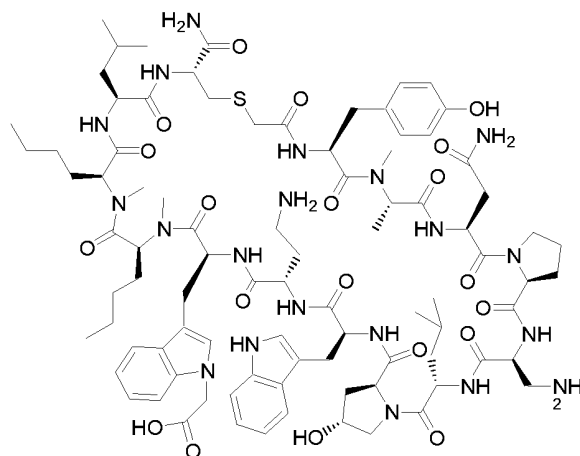
Соединение согласно примеру 6309 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 924,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 924,1 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,9509 Обнаружено: 923,9473.

Получение соединения согласно примеру 6310



Соединение согласно примеру 6310

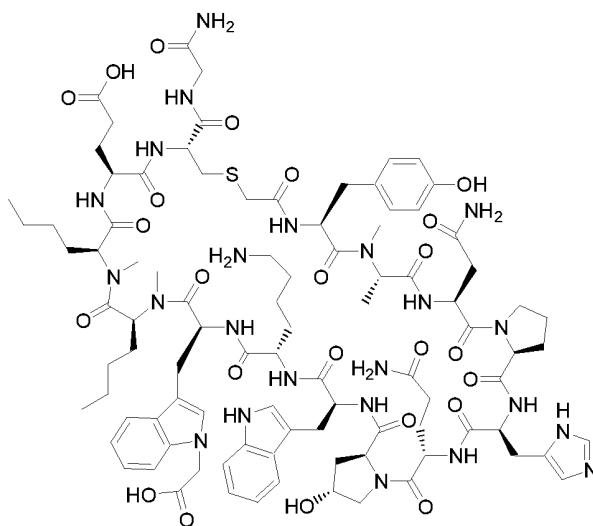
Соединение согласно примеру 6310 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 916,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 916,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 915,474 Обнаружено: 915,4721.

Получение соединения согласно примеру 6324



Соединение согласно примеру 6324

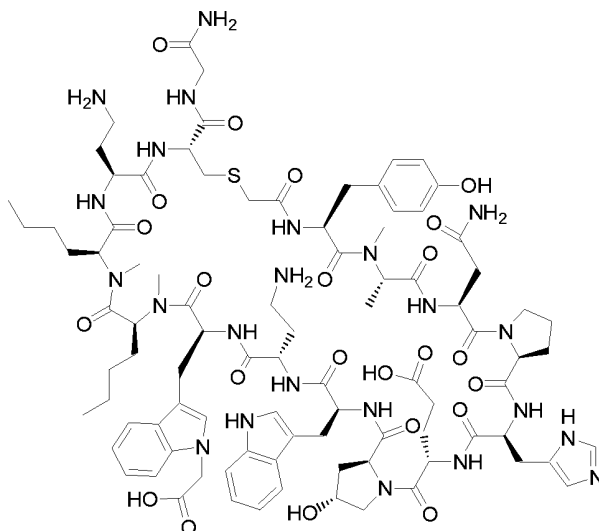
Соединение согласно примеру 6324 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 13,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 1000,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 999,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6331



Соединение согласно примеру 6331

Соединение согласно примеру 6331 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

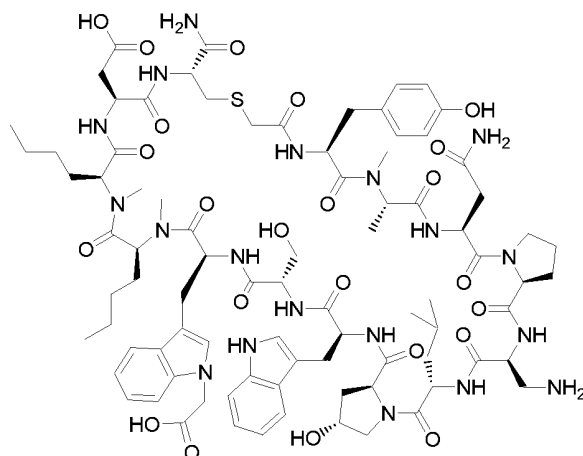
центрифуге. Выход продукта составлял 12,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 971,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 971,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 970,9592 Обнаружено: 970,9561.

Получение соединения согласно примеру 6334



Соединение согласно примеру 6334

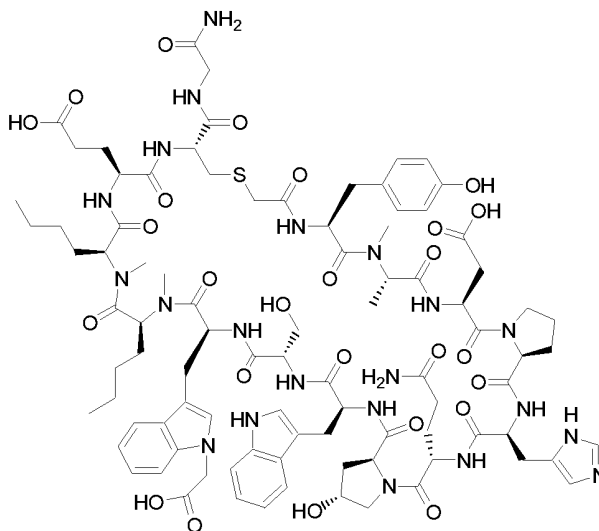
Соединение согласно примеру 6334 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 910,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 910,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 909,9296 Обнаружено: 909,9284.

Получение соединения согласно примеру 6335



Соединение согласно примеру 6335

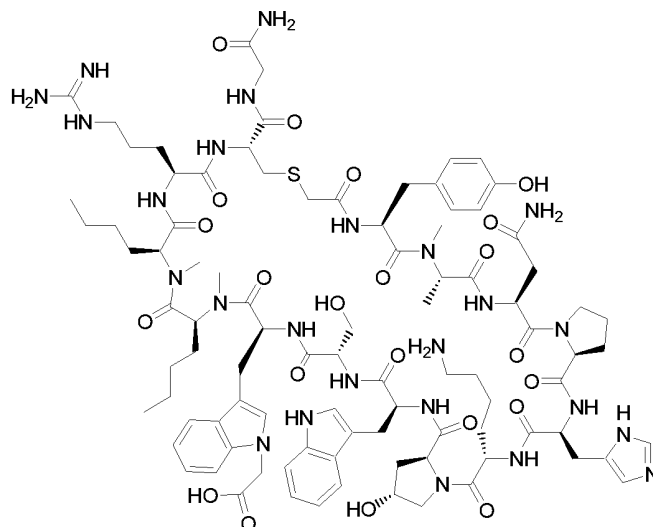
Соединение согласно примеру 6335 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,19 мин; ESI-MS(+) m/z 979,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 979,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6338



Соединение согласно примеру 6338

Соединение согласно примеру 6338 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

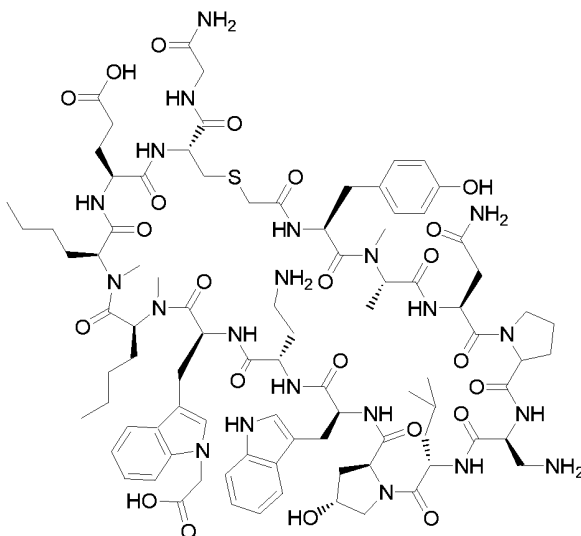
центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 992,5 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 992,5 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 991,9883 Обнаружено: 991,9861.

Получение соединения согласно примеру 6344



Соединение согласно примеру 6344

Соединение согласно примеру 6344 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

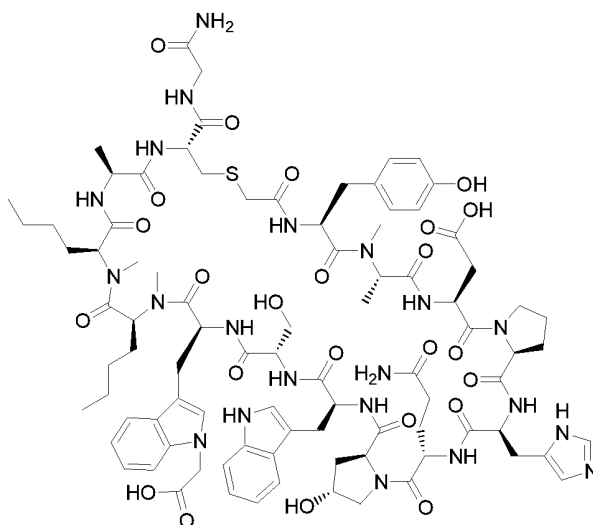
содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 952,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,37 мин; ESI-MS(+) m/z 952,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,964 Обнаружено: 951,9612.

Получение соединения согласно примеру 6347



Соединение согласно примеру 6347

Соединение согласно примеру 6347 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем

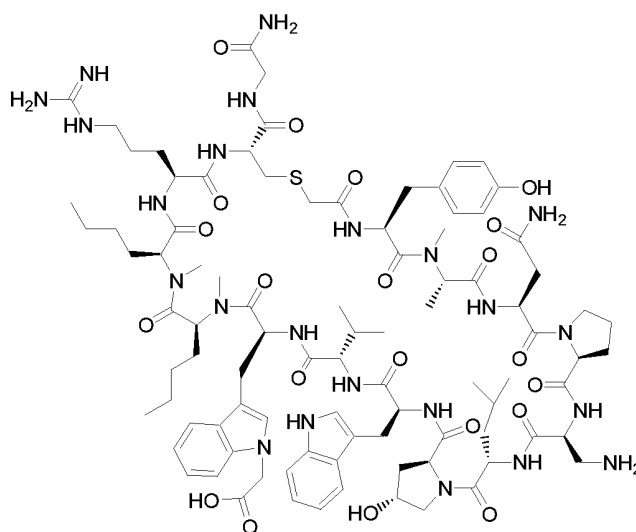
выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 950,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 950,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,9302 Обнаружено: 949,9288.

Получение соединения согласно примеру 6350



Соединение согласно примеру 6350

Соединение согласно примеру 6350 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил :

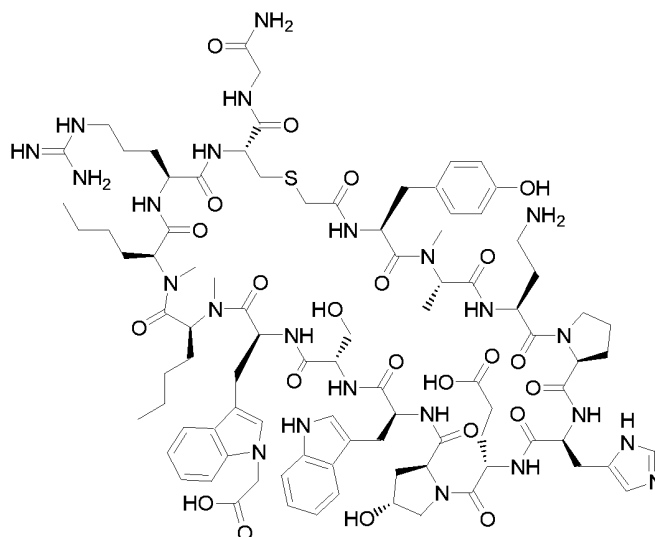
вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 965,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 965,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 964,9956 Обнаружено: 964,9953.

Получение соединения согласно примеру 6361



Соединение согласно примеру 6361

Соединение согласно примеру 6361 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

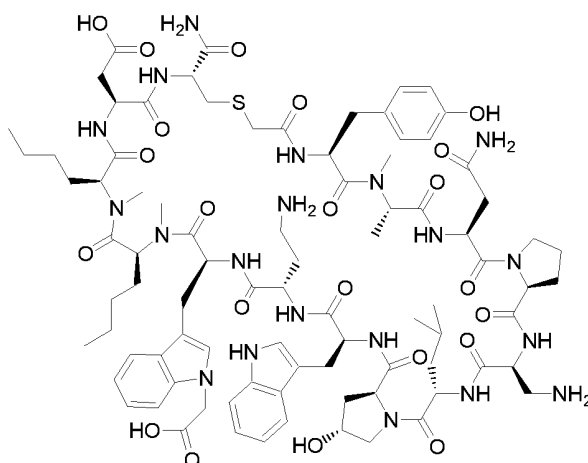
ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 985,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 985,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 985,4725 Обнаружено: 985,4694.

Получение соединения согласно примеру 6363



Соединение согласно примеру 6363

Соединение согласно примеру 6363 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

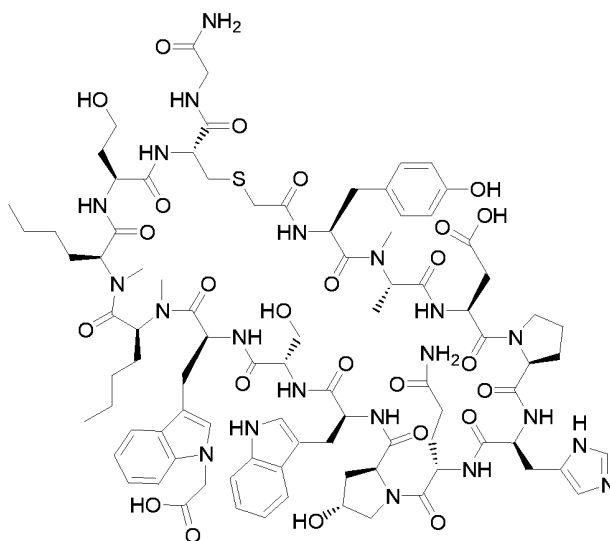
содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 916,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 916,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4454 Обнаружено: 916,4428.

Получение соединения согласно примеру 6365



Соединение согласно примеру 6365

Соединение согласно примеру 6365 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при

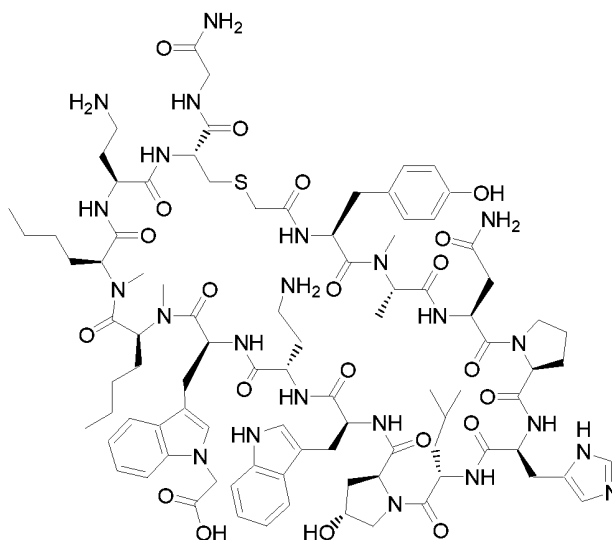
100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,20 мин; ESI-MS(-) m/z 963,8 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 966,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,9354 Обнаружено: 965,9352.

Получение соединения согласно примеру 6369



Соединение согласно примеру 6369

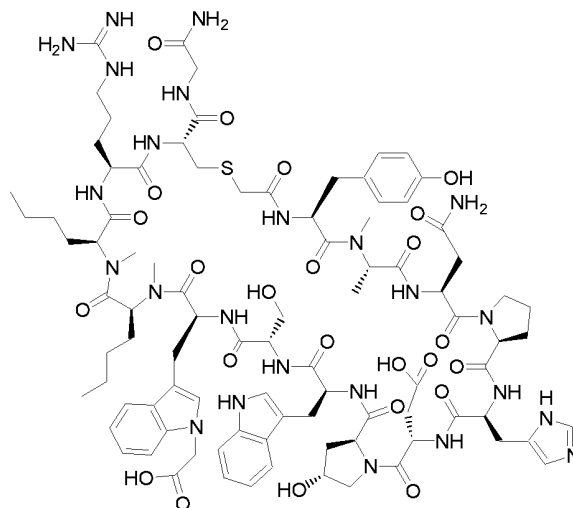
Соединение согласно примеру 6369 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 963,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 963,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 962,98 Обнаружено: 962,9762.

Получение соединения согласно примеру 6370



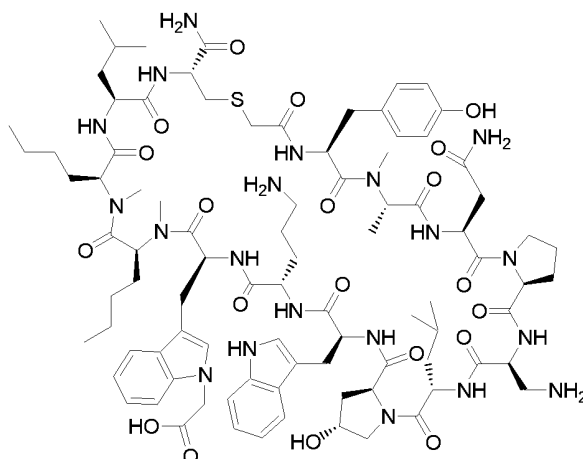
Соединение согласно примеру 6370

Соединение согласно примеру 6370 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 984,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 984,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6372



Соединение согласно примеру 6372

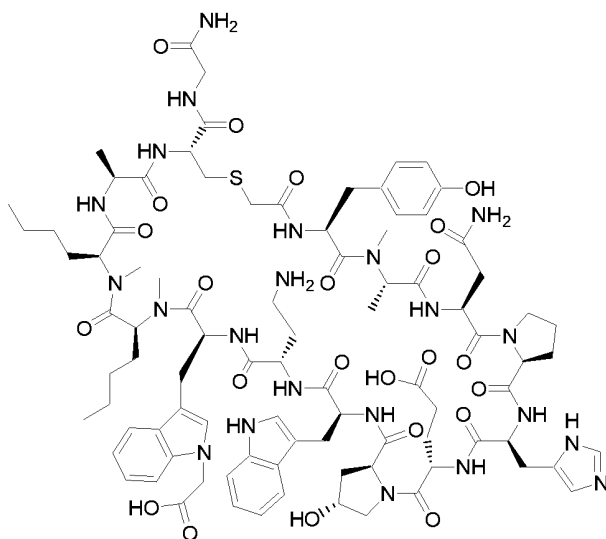
Соединение согласно примеру 6372 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 923,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 923,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,4818 Обнаружено: 922,4799.

Получение соединения согласно примеру 6380



Соединение согласно примеру 6380

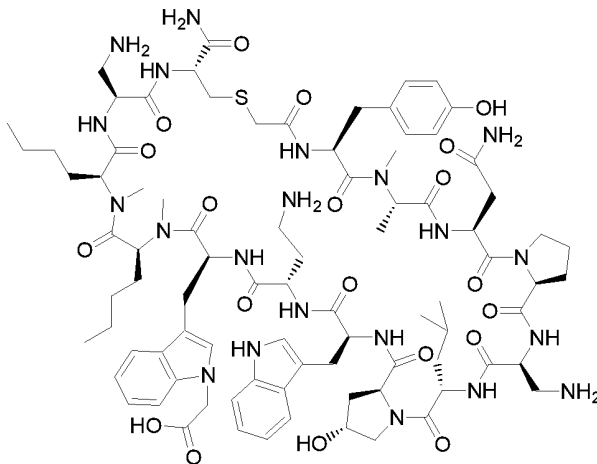
Соединение согласно примеру 6380 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 957,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 957,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,446 Обнаружено: 956,4431.

Получение соединения согласно примеру 6383



Соединение согласно примеру 6383

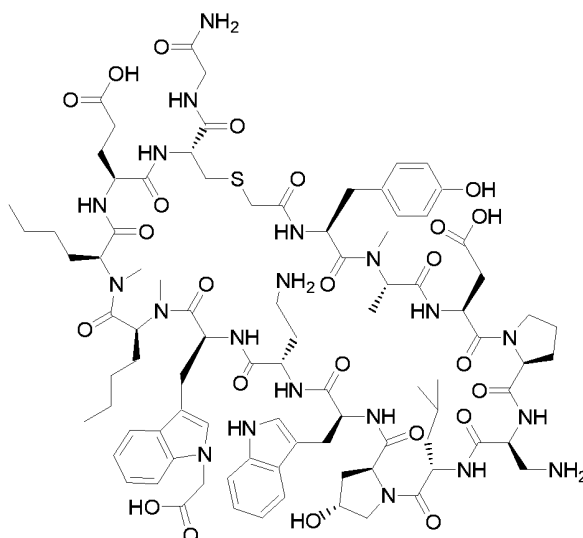
Соединение согласно примеру 6383 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 903,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,55 мин; ESI-MS(+) m/z 903,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 901,956 Обнаружено: 901,9538.

Получение соединения согласно примеру 6384



Соединение согласно примеру 6384

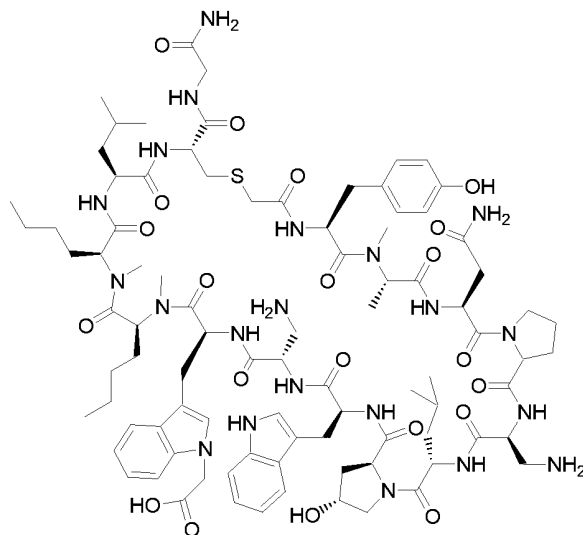
Соединение согласно примеру 6384 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,23 мин; ESI-MS(+) m/z 954,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 954,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,456 Обнаружено: 952,4545.

Получение соединения согласно примеру 6389



Соединение согласно примеру 6389

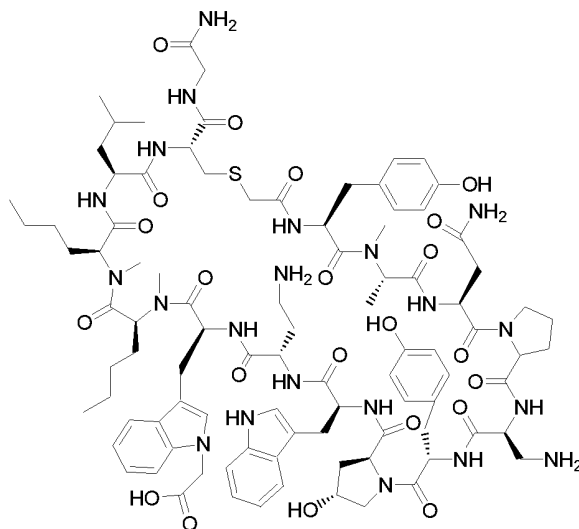
Соединение согласно примеру 6389 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 936,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(-) m/z 934,9 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,9769 Обнаружено: 936,9742.

Получение соединения согласно примеру 6390



Соединение согласно примеру 6390

Соединение согласно примеру 6390 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

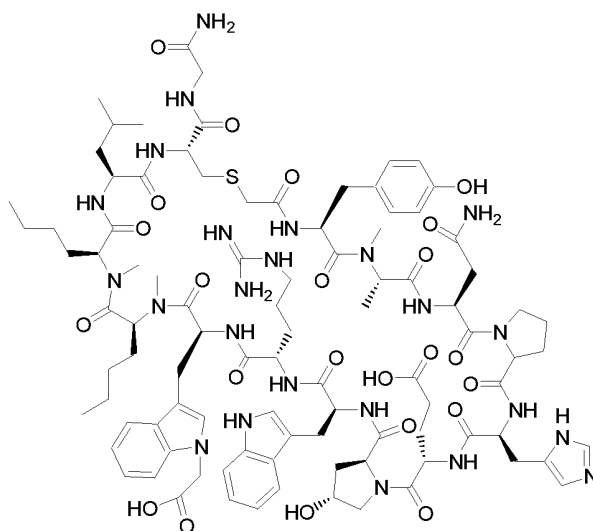
центрифуге. Выход продукта составлял 8,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 969,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 969,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 968,9744 Обнаружено: 968,9721.

Получение соединения согласно примеру 6391



Соединение согласно примеру 6391

Соединение согласно примеру 6391 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95

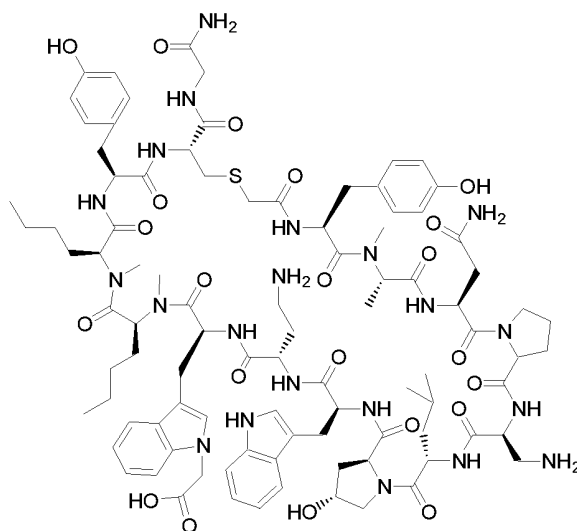
ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,30 мин; ESI-MS(+) m/z 1005,4 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(-) m/z 1003,5 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 1005,4882 Обнаружено: 1005,4868.

Получение соединения согласно примеру 6392



Соединение согласно примеру 6392

Соединение согласно примеру 6392 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5

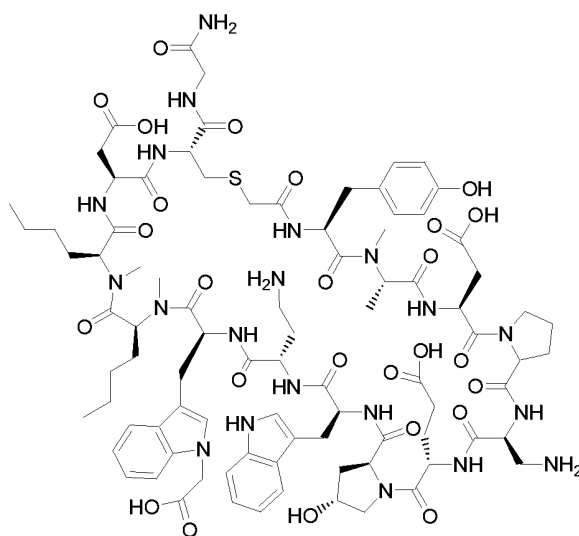
минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,481 мин; ESI-MS(+) m/z 969,25 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,004 мин; ESI-MS(+) m/z 969,80 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 968,9744 Обнаружено: 968,9728.

Получение соединения согласно примеру 6393



Соединение согласно примеру 6393

Соединение согласно примеру 6393 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4M, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

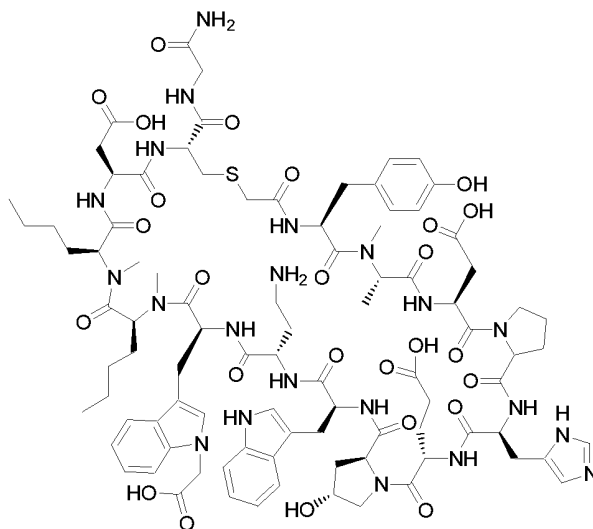
составлял 24,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,270 мин; ESI-MS(+) m/z 953,40 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,685 мин; ESI-MS(-) m/z 951,55 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 953,4274 Обнаружено: 953,425.

Получение соединения согласно примеру 6394



Соединение согласно примеру 6394

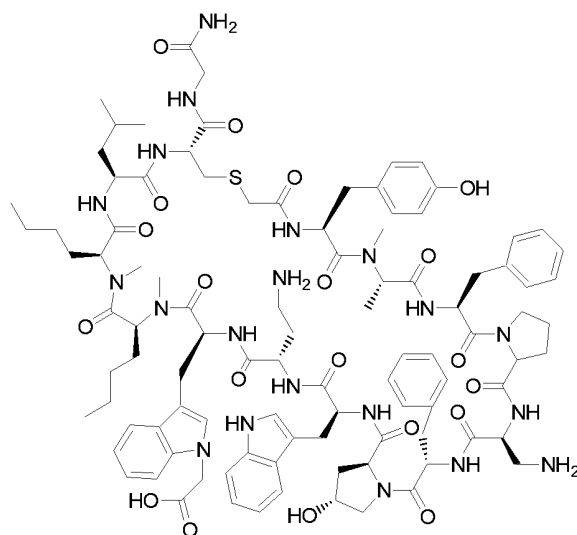
Соединение согласно примеру 6394 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,227 мин; ESI-MS(-) m/z 976,85 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 0,366 мин; ESI-MS(-) m/z 976,75 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 978,9329 Обнаружено: 978,9314.

Получение соединения согласно примеру 6395



Соединение согласно примеру 6395

Соединение согласно примеру 6395 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4M, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем

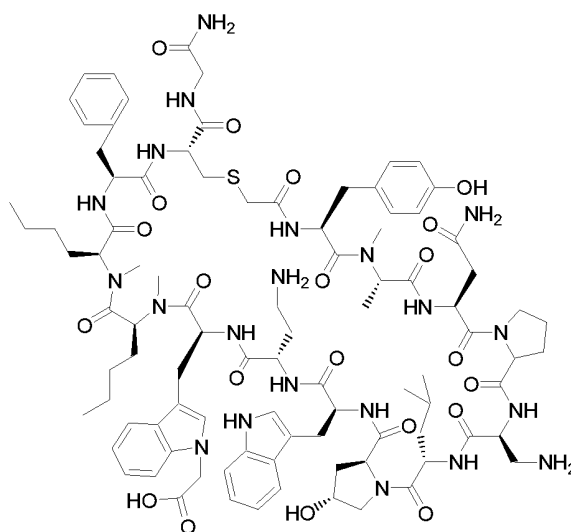
выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 978,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 978,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 977,4896 Обнаружено: 977,4877.

Получение соединения согласно примеру 6396



Соединение согласно примеру 6396

Соединение согласно примеру 6396 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

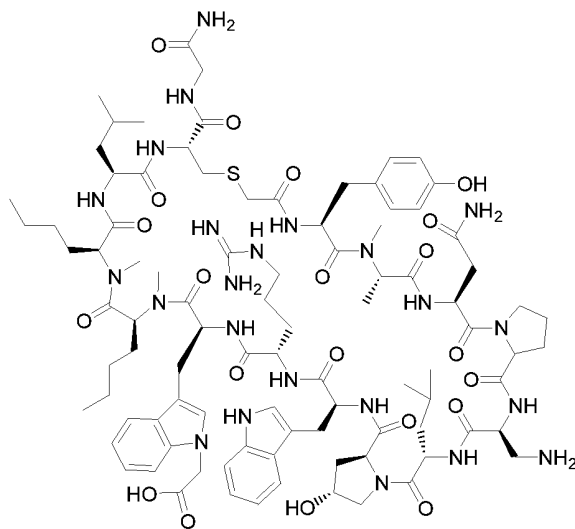
составлял 15,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 960,9 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 961,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,9769 Обнаружено: 960,9741.

Получение соединения согласно примеру 6397



Соединение согласно примеру 6397

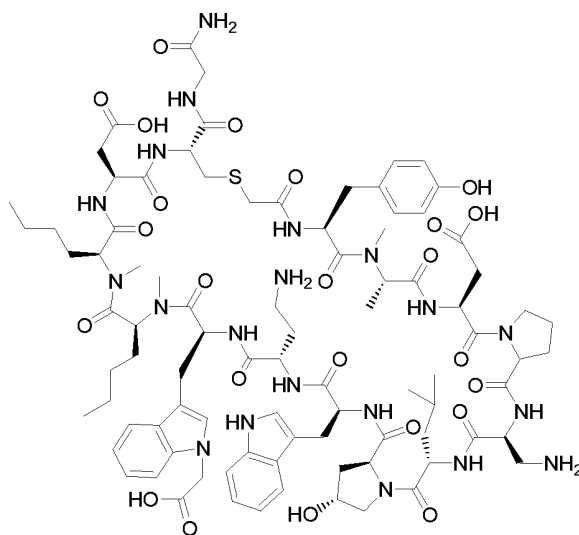
Соединение согласно примеру 6397 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 972,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z 972,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 972,0035 Обнаружено: 972,0013.

Получение соединения согласно примеру 6398



Соединение согласно примеру 6398

Соединение согласно примеру 6398 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем

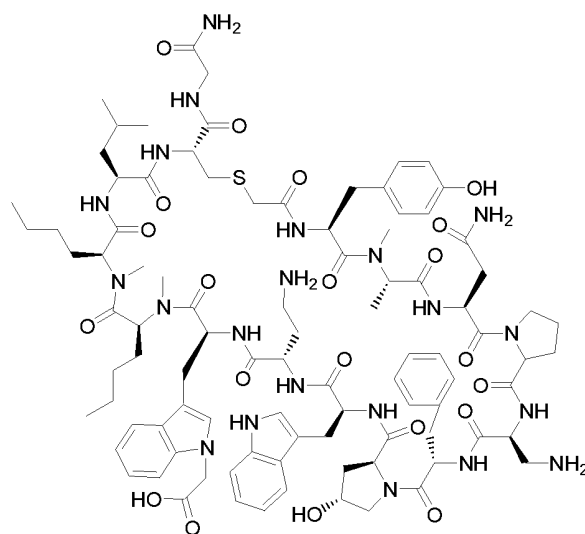
выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,16 мин; ESI-MS(-) m/z 943,4 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,43 мин; ESI-MS(+) m/z 945,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,4482 Обнаружено: 945,4459.

Получение соединения согласно примеру 6399



Соединение согласно примеру 6399

Соединение согласно примеру 6399 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

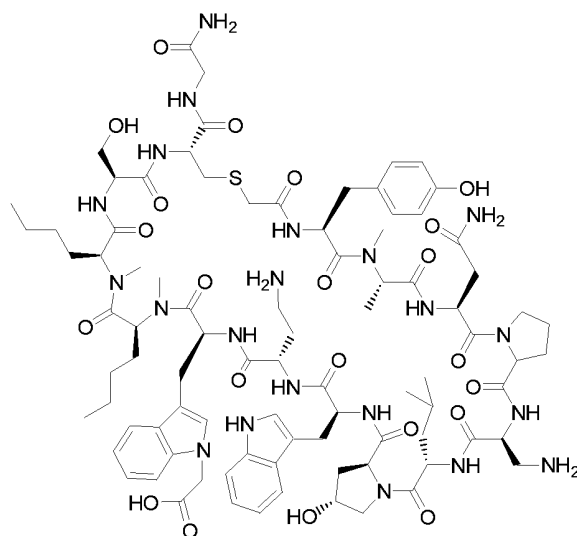
составлял 26,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 961,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z 961,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,9769 Обнаружено: 960,9745.

Получение соединения согласно примеру 6400



Соединение согласно примеру 6400

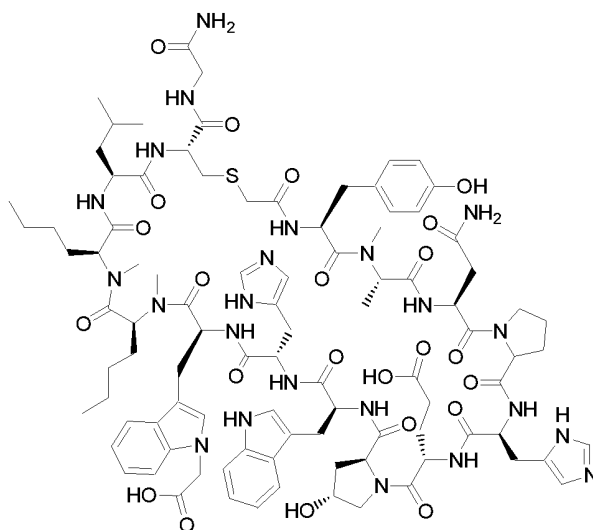
Соединение согласно примеру 6400 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 931,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(-) m/z 928,9 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,9587 Обнаружено: 930,9564.

Получение соединения согласно примеру 6401



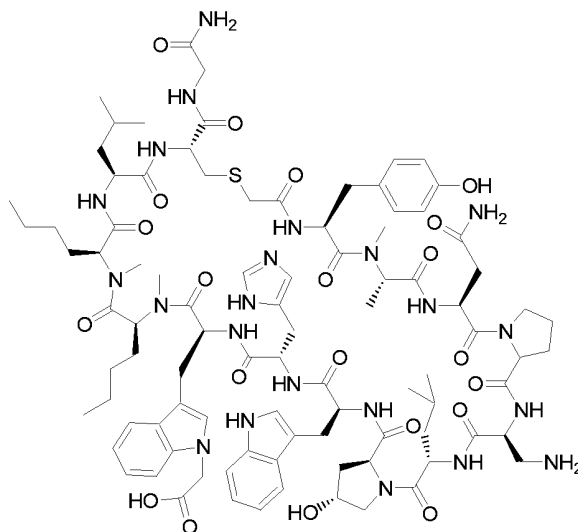
Соединение согласно примеру 6401

Соединение согласно примеру 6401 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4M, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,26 мин; ESI-MS(-) m/z 993,9 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,51 мин; ESI-MS(+) m/z 996,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6402



Соединение согласно примеру 6402

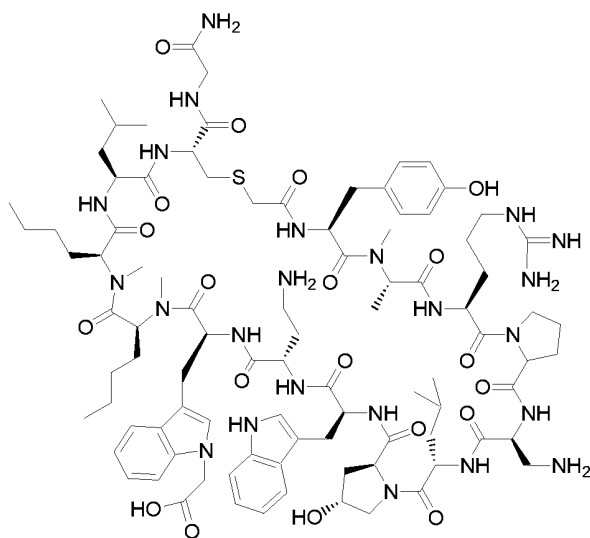
Соединение согласно примеру 6402 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4M, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 962,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(-) m/z 960,7 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 962,4824 Обнаружено: 962,4792.

Получение соединения согласно примеру 6403



Соединение согласно примеру 6403

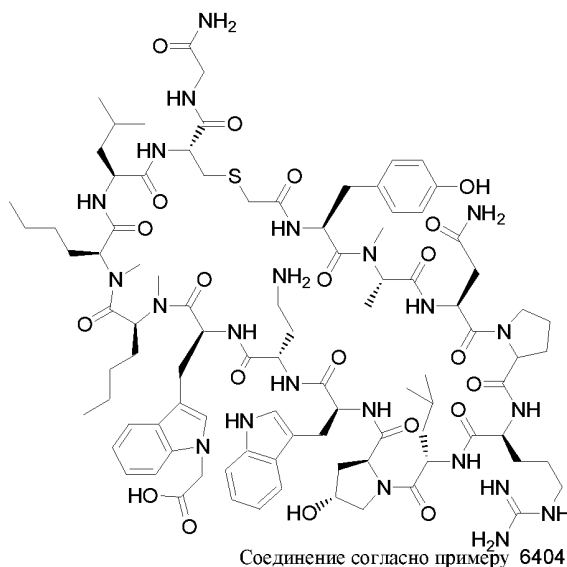
Соединение согласно примеру 6403 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 965,3 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z 965,0 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,0138 Обнаружено: 965,0104.

Получение соединения согласно примеру 6404

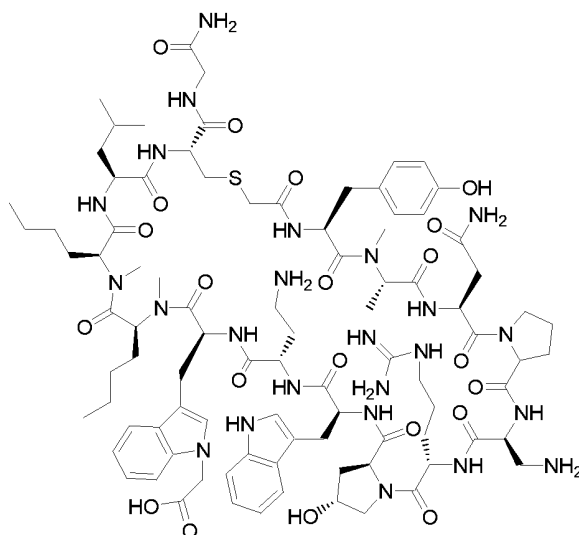


Соединение согласно примеру 6404 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 979,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(-) m/z 977,3 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 6405



Соединение согласно примеру 6405

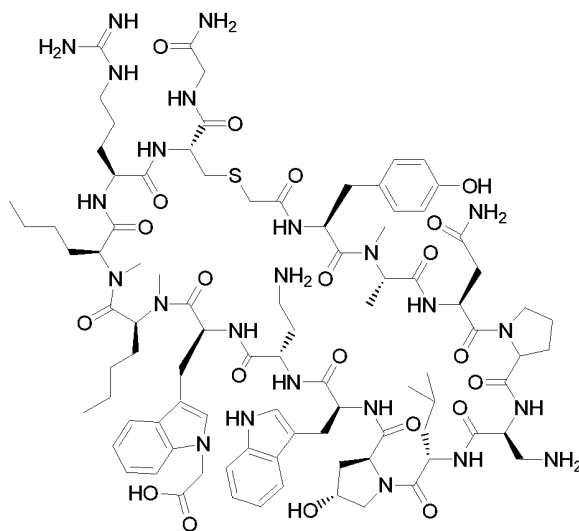
Соединение согласно примеру 6405 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 966,2 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 965,4 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,4933 Обнаружено: 965,4899.

Получение соединения согласно примеру 6406



Соединение согласно примеру 6406

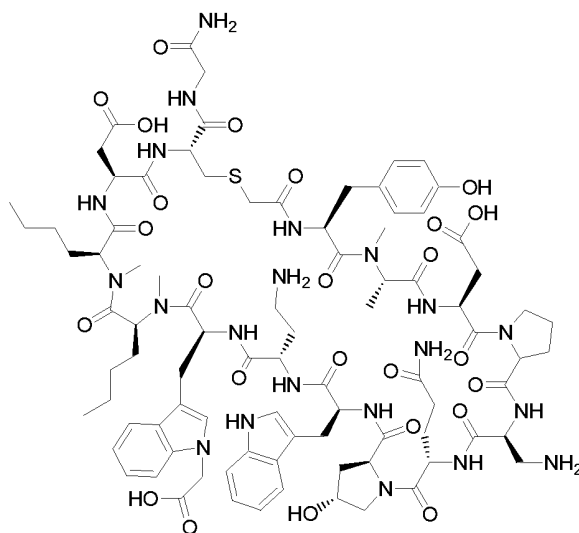
Соединение согласно примеру 6406 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 965,6 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 965,6 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,4933 Обнаружено: 965,4894.

Получение соединения согласно примеру 6407



Соединение согласно примеру 6407

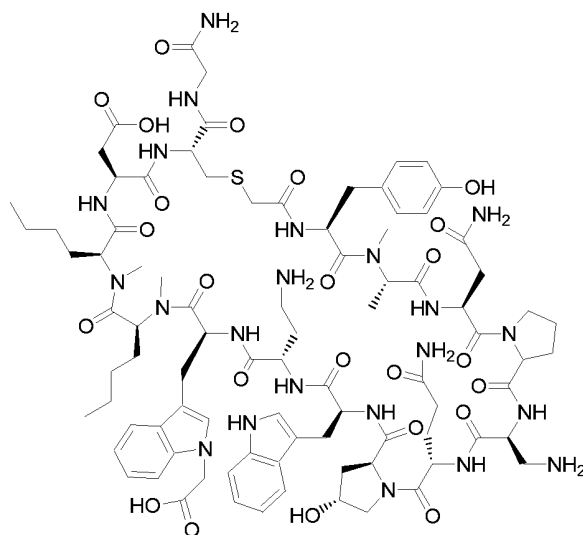
Соединение согласно примеру 6407 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,16 мин; ESI-MS(+) m/z 953,1 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,46 мин; ESI-MS(-) m/z 951,1 (M-2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,9354 Обнаружено: 952,9326.

Получение соединения согласно примеру 6408



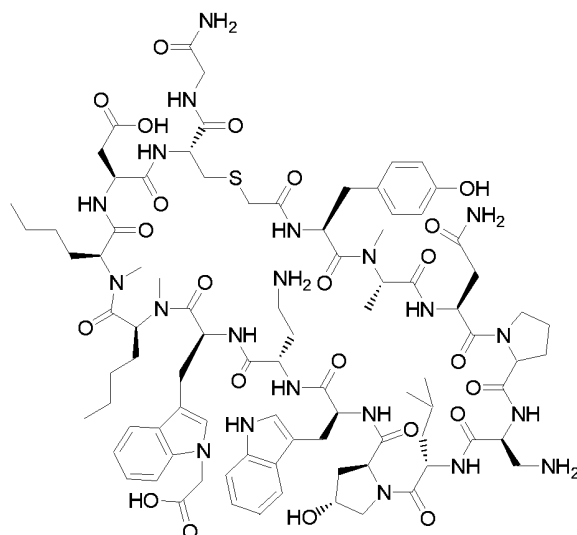
Соединение согласно примеру 6408

Соединение согласно примеру 6408 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,22 мин; ESI-MS(+) m/z 952,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 953,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 6409



Соединение согласно примеру 6409

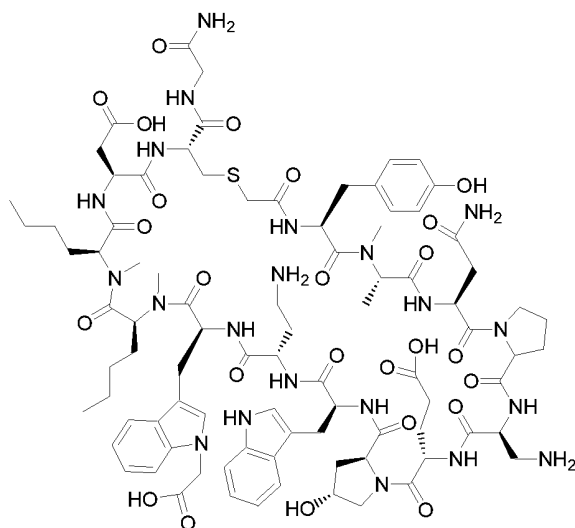
Соединение согласно примеру 6409 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,23 мин; ESI-MS(+) m/z 945,7 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 945,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,9562 Обнаружено: 944,9537.

Получение соединения согласно примеру 6410



Соединение согласно примеру 6410

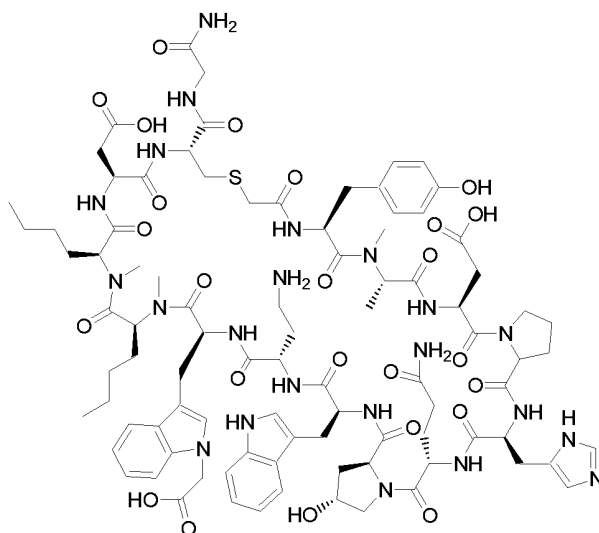
Соединение согласно примеру 6410 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,16 мин; ESI-MS(+) m/z 953,0 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 953,2 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,9354 Обнаружено: 952,9332.

Получение соединения согласно примеру 6411



Соединение согласно примеру 6411

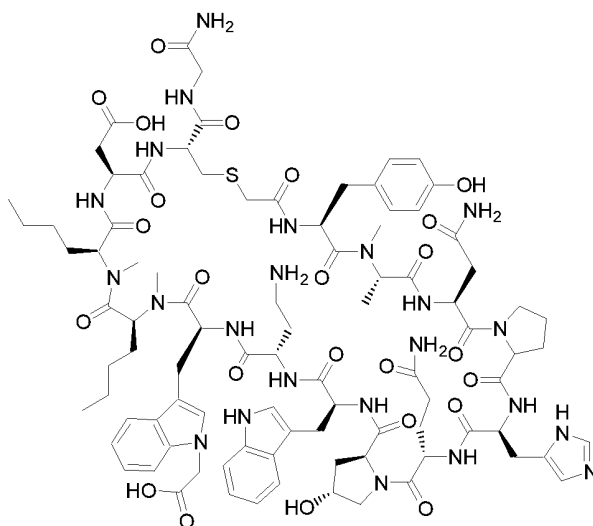
Соединение согласно примеру 6411 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,15 мин; ESI-MS(-) m/z 977,0 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,36 мин; ESI-MS(+) m/z 978,7 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 978,4409 Обнаружено: 978,4388.

Получение соединения согласно примеру 6412



Соединение согласно примеру 6412

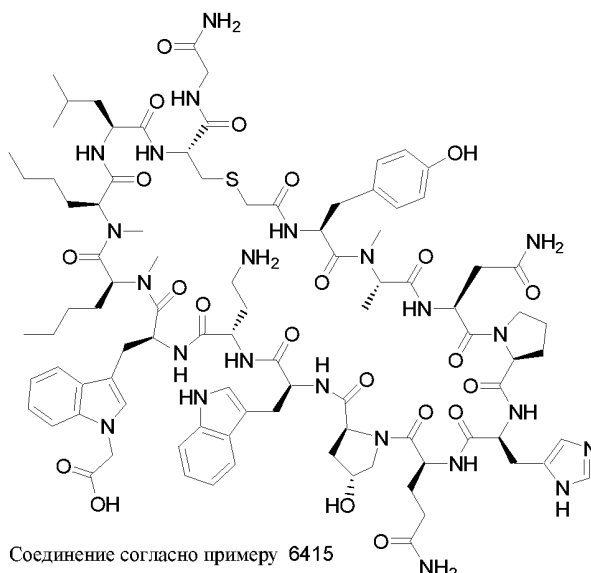
Соединение согласно примеру 6412 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,17 мин; ESI-MS(-) m/z 976,5 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 978,3 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 977,9489 Обнаружено: 977,9467.

Получение соединения согласно примеру 6415



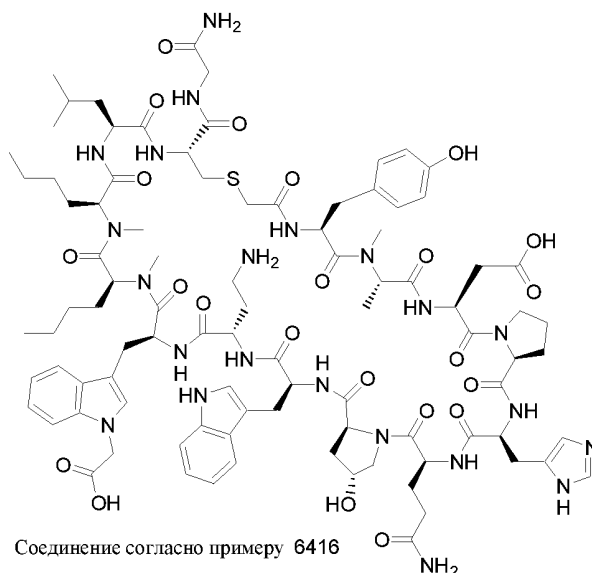
Соединение согласно примеру 6415 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 975,8 (M+2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 977,9 (M+2H)

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 976,9774 Обнаружено: 976,9735.

Получение соединения согласно примеру 6416

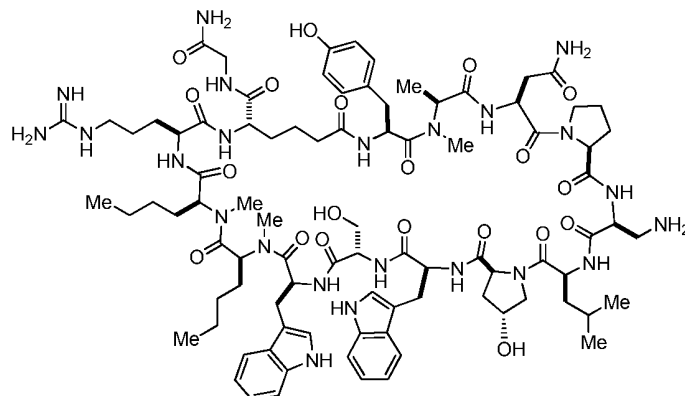


Соединение согласно примеру 6416 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, где «Методика одностадийного присоединения» и «Методика двухстадийного присоединения» «Способа Symphony А» были модифицированы использованием уксусного ангидрида (1,0 мл) + DIPEA в DMF (0,4М, 1,0 мл) вместо чистого уксусного ангидрида (2,0 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(-) m/z 977,9 (M-2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 977,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 7067



Соединение согласно примеру 7013 (3,0 мг, 1,631 мкмоль) растворяли в метаноле (3 мл). Смесь обрабатывали Pd/C (1 мг), продували водородом (1 атм, баллон) и затем перемешивали в течение 24 ч. LC/MS свидетельствовала о том, что ненасыщенное исходное вещество было израсходовано. Смесь фильтровали для удаления Pd/C. Растворитель удаляли с получением соединения согласно примеру 7067 (1,4 мг).

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z = 921,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 920,9965, Обнаружено 920,9965 (M + 2H).

Соединения согласно примерам 7068 - 7154 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 5001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Prelude A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Prelude A: Методика одностадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика двухстадийного присоединения», «Способ Prelude A: Методика присоединения хлорацетилхлорида». «Способ А полного снятия защиты» и «Способ А циклизации», используемые для получения соединений согласно примерам 7068 – 7154, модифицировали, как описано далее. Способ А полного снятия защиты: Методика «Способа А полного снятия защиты» описывает эксперимент, осуществленный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Rink, связанного со смолой. «Раствор для снятия защиты» получали путем объединения в стеклянном флаконе емкостью 40 мл трифторуксусной

кислоты (22 мл), фенола (1,325 г), воды (1,25 мл) и триизопропилсилана (0,5 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный флакон емкостью 4 мл. Во флакон добавляли «раствор для снятия защиты» (2,0 мл). Смесь перемешивали на орбитальном шейкере (175 об/мин в течение 2 ч). Смесь фильтровали через воронку, твердые вещества промывали дополнительным объемом «раствора для снятия защиты» (1,0 мл) и собирали в сосуд с завинчивающейся крышкой емкостью 40 мл. К объединенным фильтратам добавляли E_2O (15 мл). Смесь энергично перемешивали, в результате чего выпадало в осадок значительное количество белого твердого вещества. Смесь центрифугировали в течение 3 минут при 2000 об/мин, раствор декантировали с твердых веществ и отбрасывали. Способ повторяли $\times 3$, твердым веществам затем позволяли осесть сушили на воздухе в течение 1-2 ч перед переходом к следующим стадиям с получением неочищенного пептида в виде беловатого твердого вещества. Способ А циклизации: Методика «Способа А циклизации» описывает эксперимент, осуществленный в масштабе 0,100 ммоль. Неочищенные твердые пептиды растворяли в MeCN : вод. 0,1M NH_4OAc (15 мл:15 мл) и раствора затем осторожно доводили до pH = 9,0 с использованием вод. NaOH (1,0M). Сосуды закупоривали и раствор затем перемешивали при 175 об/мин на орбитальном шейкере в течение ночи (~18 ч). Реакционный раствор концентрировали и остаток затем растворяли в MeOH. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Два из четырех условий аналитической LC/MS использовали для определения итоговой чистоты.

Условие А проведения анализа: колонка: Waters BEH C18, 2,0 x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50°C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минут при 100% В; скорость элюции: 1 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

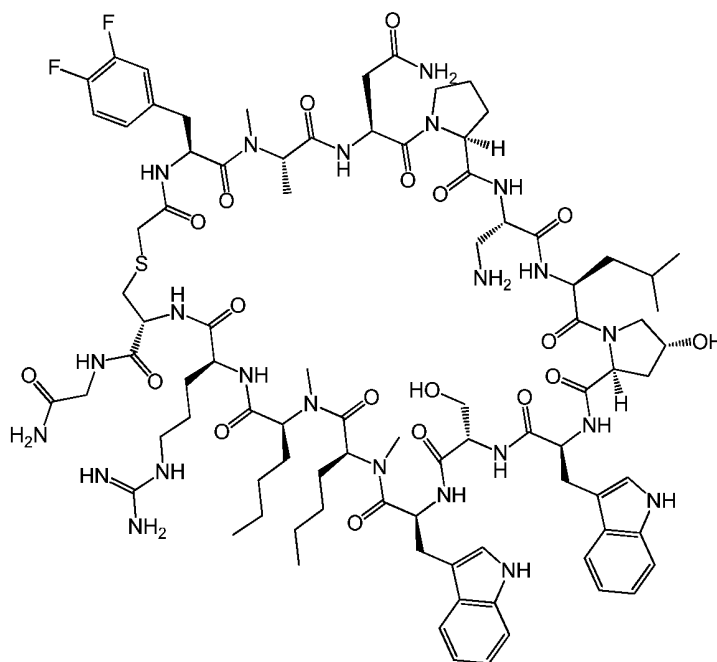
Условие В проведения анализа: колонка: Waters BEH C18, 2,0 x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 mM ацетата аммония; температура: 50 °C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минут при 100% В; скорость элюции: 0,5 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Условие С1 проведения анализа: колонка: Waters BEH C18, 2,0 x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,05% TFA; подвижная

фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,05% TFA; температура: 50 °С; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минут при 100% В; скорость элюции: 0,5 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Условие D1 проведения анализа: колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 x 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 0,05% TFA; температура: 50 °С; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минут при 100% В; скорость элюции: 0,5 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Получение соединения согласно примеру 7068

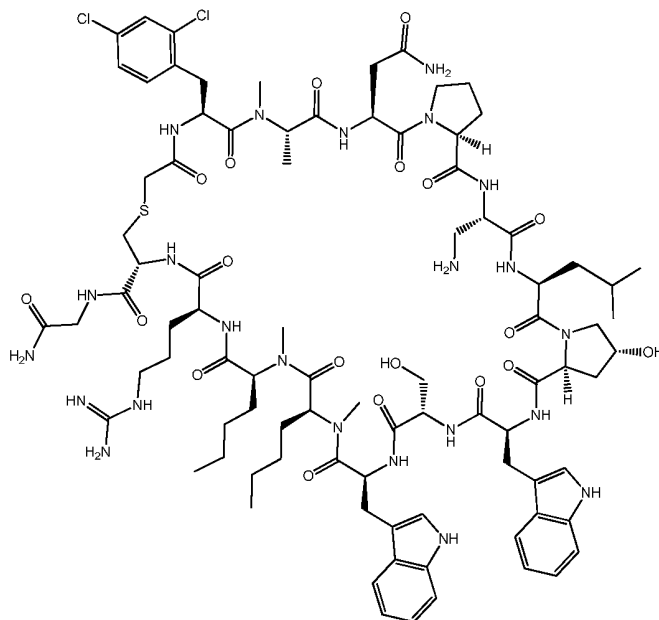


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 5 мкм, 19 x 200 мм, Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z = 940,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z = 940,5 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7069



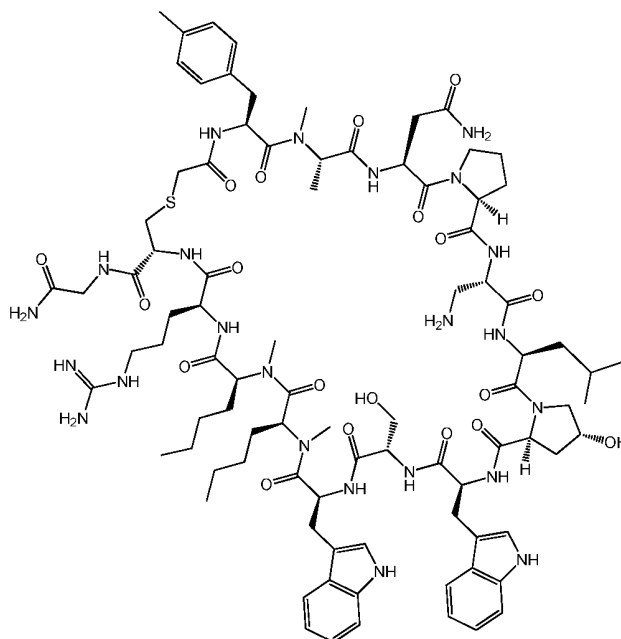
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,85 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 955,9383, Обнаружено 955,9382 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7070



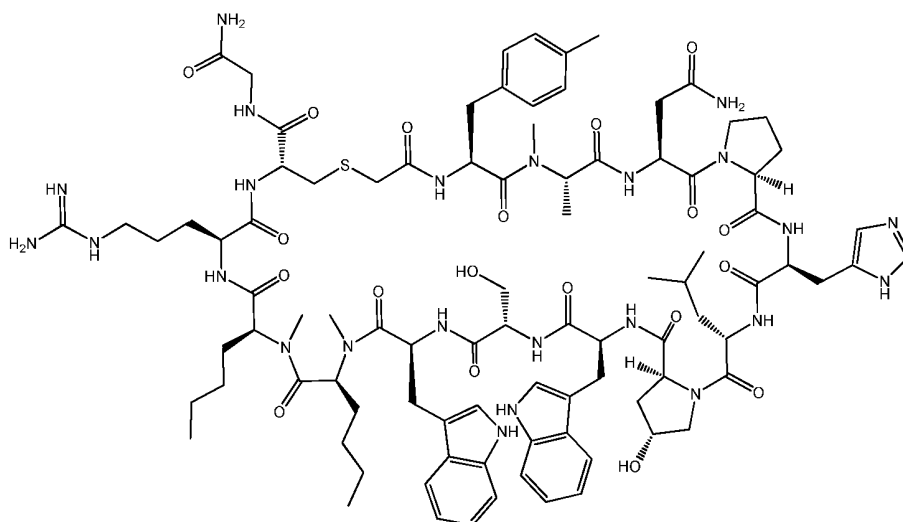
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,86 мин; ESI-MS(+) m/z = 929,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z = 929,7 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 928,9851, Обнаружено 928,9842 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7071



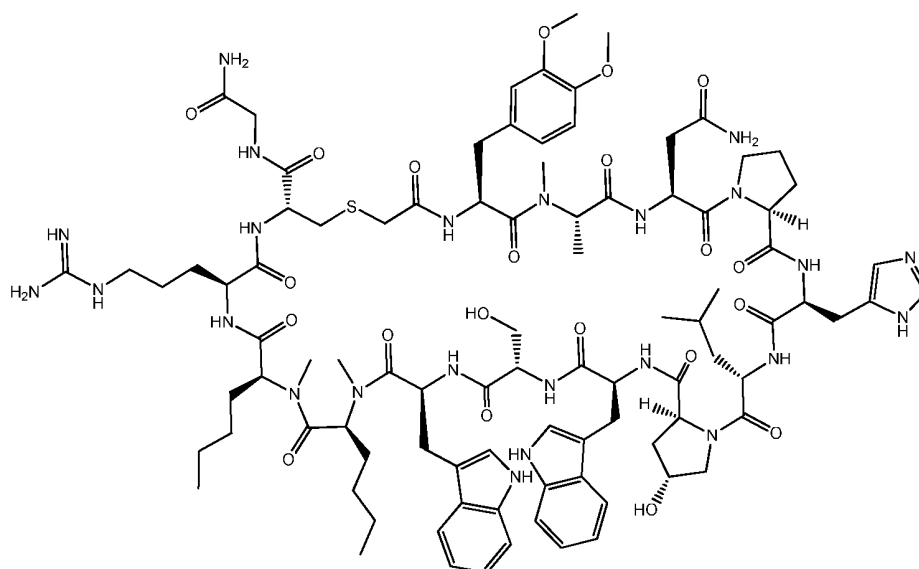
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,91 мин; ESI-MS(+) m/z = 955,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,02 мин; ESI-MS(+) m/z = 955,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 954,4905, Обнаружено 954,4909 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7072



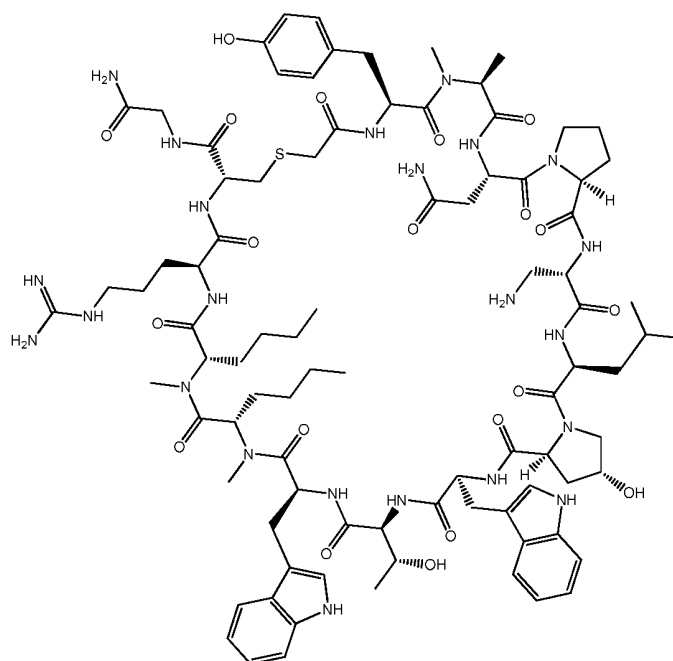
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) $m/z = 978,2$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) $m/z = 978,3$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 977,4933, Обнаружено 9774928 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7073

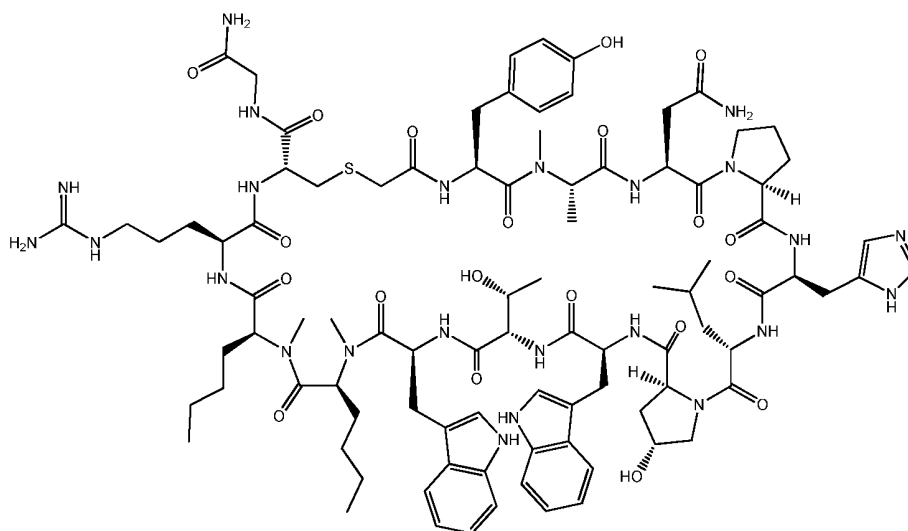


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z = 937,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 937,7 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7075



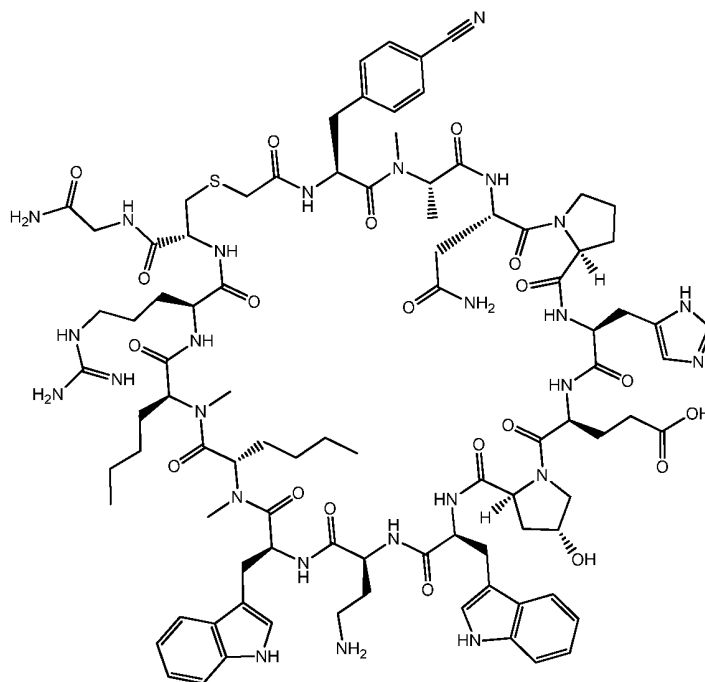
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,2 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 962,4880, Обнаружено 962,4865 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7077



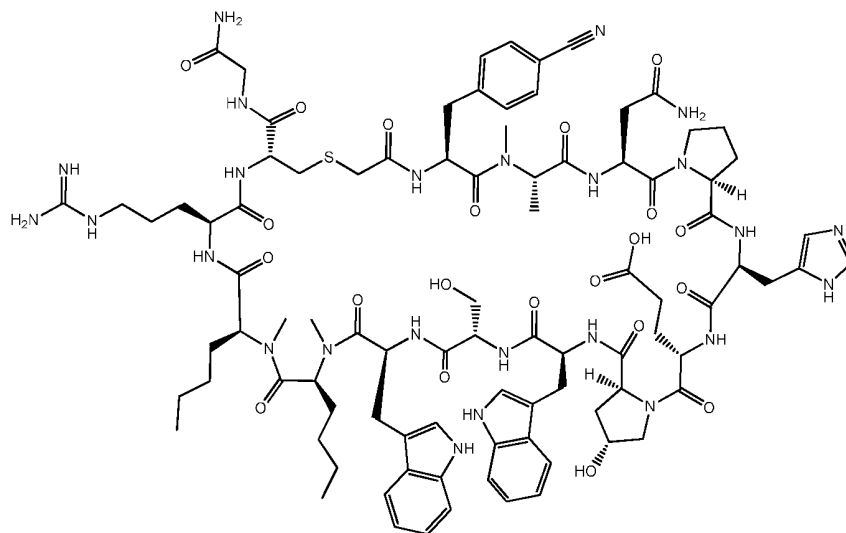
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) $m/z = 975,2$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) $m/z = 975,1$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 974,4754, Обнаружено 974,4743 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7078



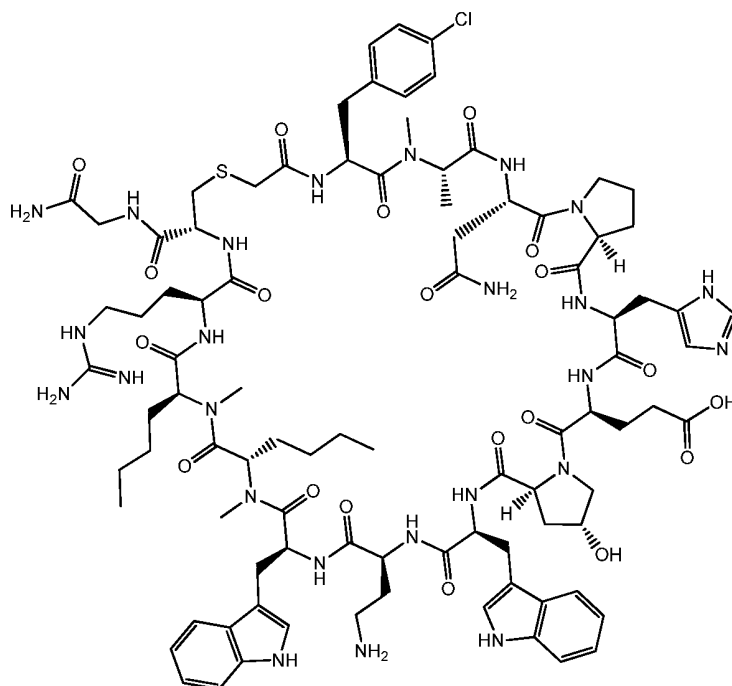
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z = 968,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z = 968,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 967,9596, Обнаружено 967,9601 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7079



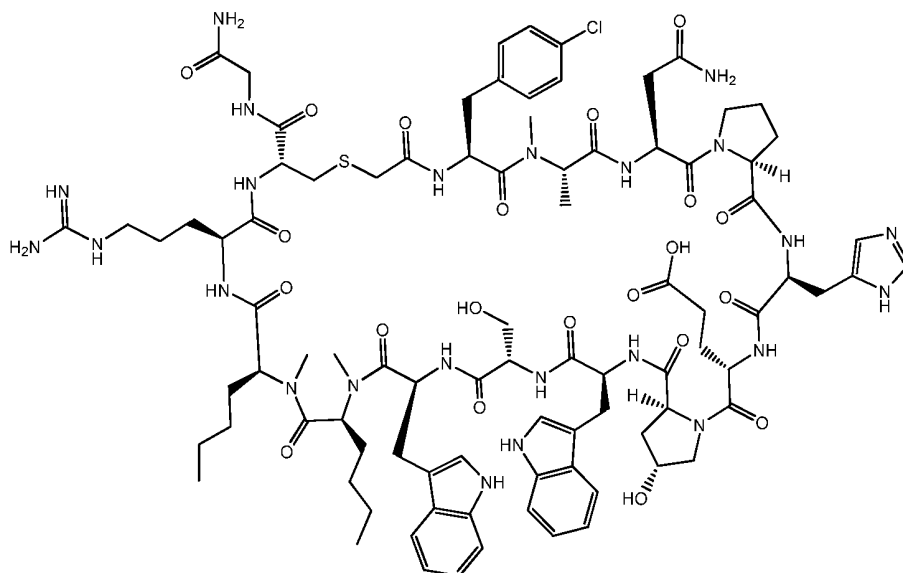
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z = 979,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z = 979,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 978,9583, Обнаружено 978,9560 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7080



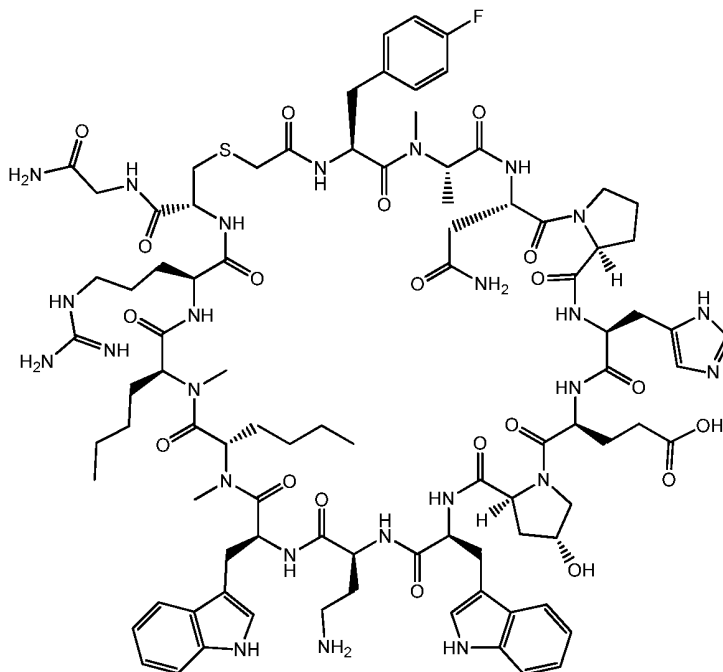
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,86 мин; ESI-MS(+) $m/z = 973,1$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,03 мин; ESI-MS(+) $m/z = 973,6$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 972,4425, Обнаружено 972,4426 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7081



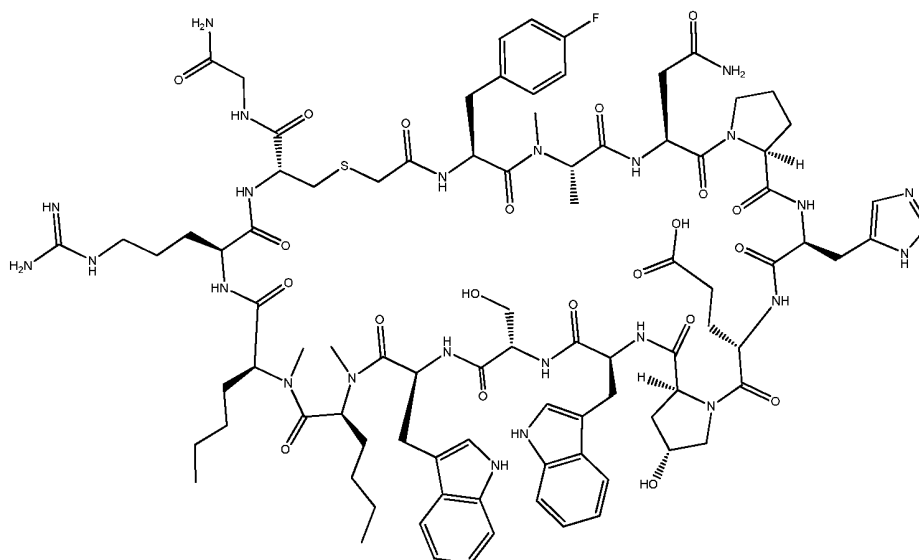
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,8 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 970,9731, Обнаружено 970,9718 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7082



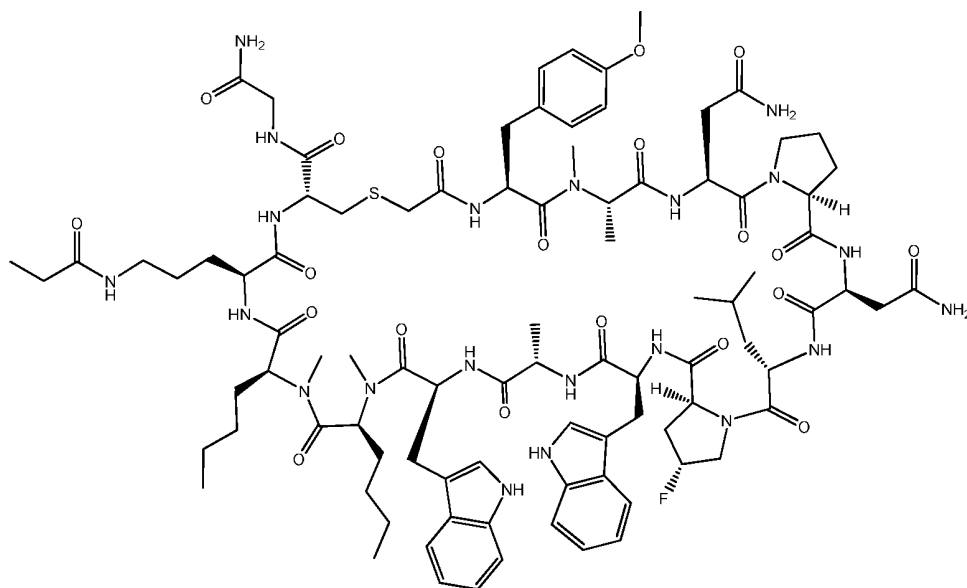
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z = 965,2 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z = 965,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 964,4572, Обнаружено 964,4570 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7083



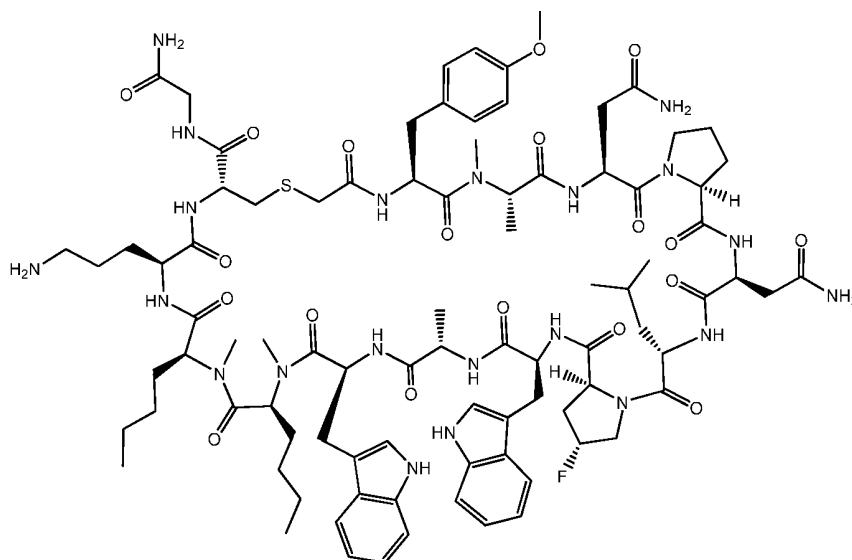
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z = 951,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,00 мин; ESI-MS(+) m/z = 951,3 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 950,9826, Обнаружено 950,9820 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7084



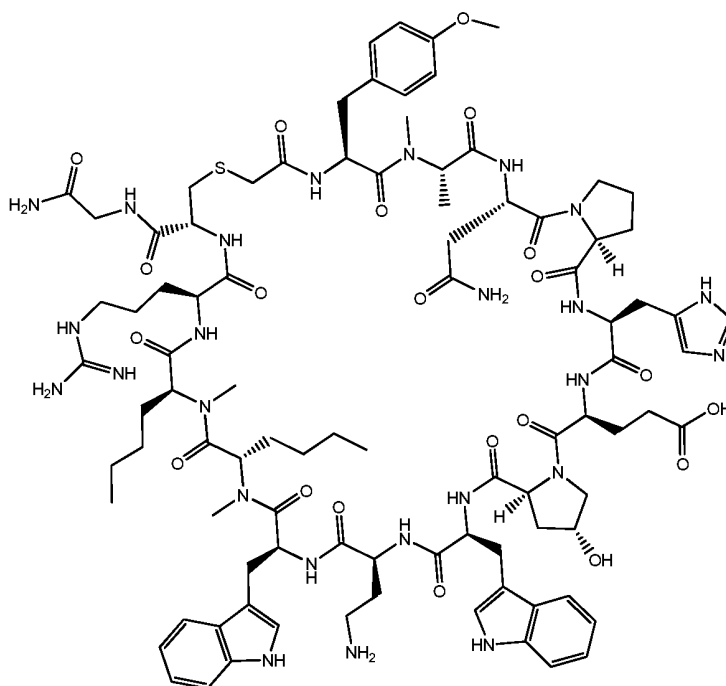
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 5 мкм, 19 x 200 мм, Подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z = 923,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z = 923,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 922,9695, Обнаружено 922,9695 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7085



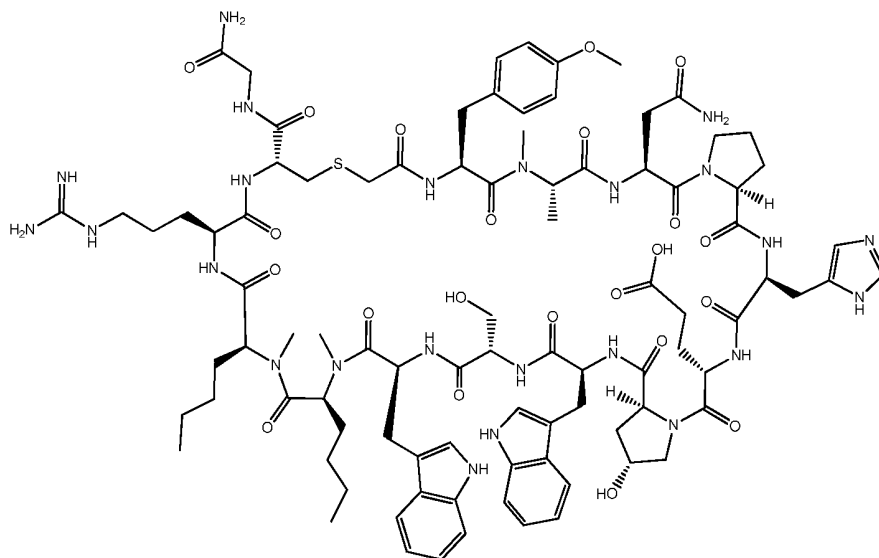
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z = 977,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z = 977,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 976,9831, Обнаружено 976,9844 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7086



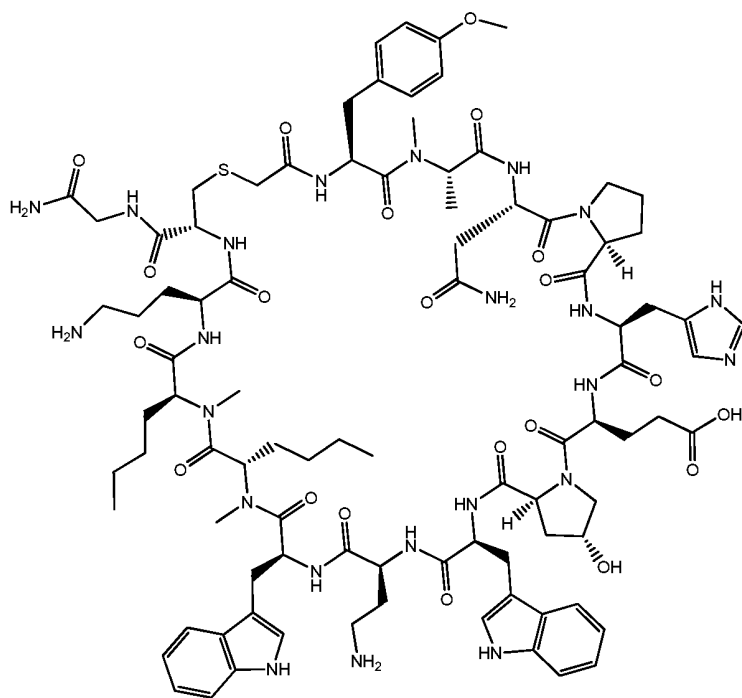
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,0 (M + 2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,1 (M + 2H).

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 970,4672, Обнаружено 970,4671 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7087



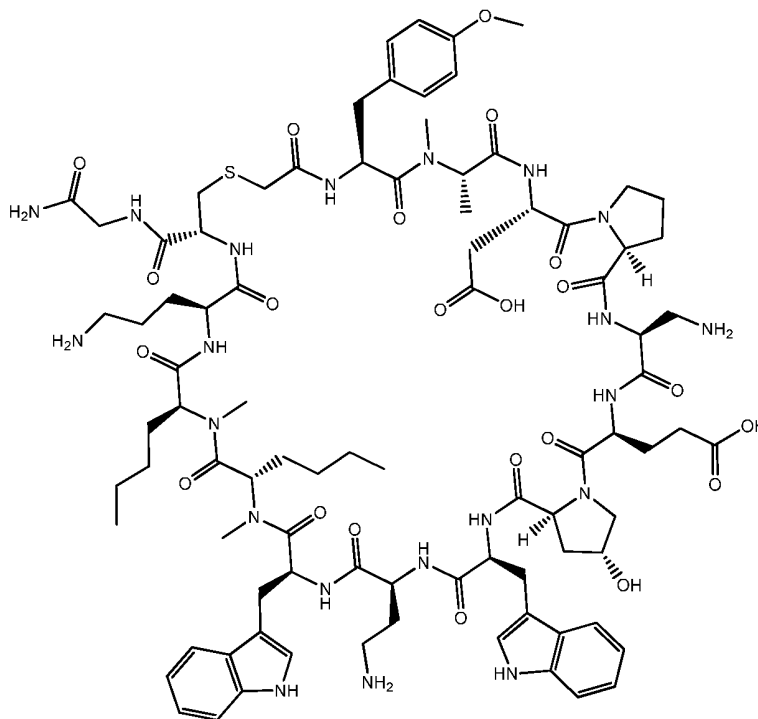
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 955,9722, Обнаружено 955,9700 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7088

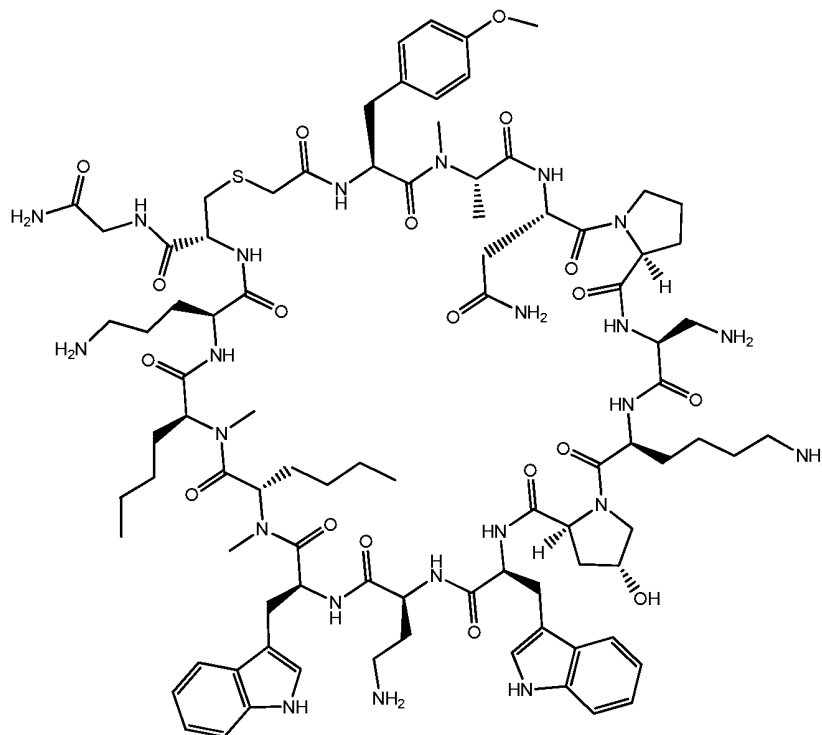


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,3 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,01 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,8 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7089



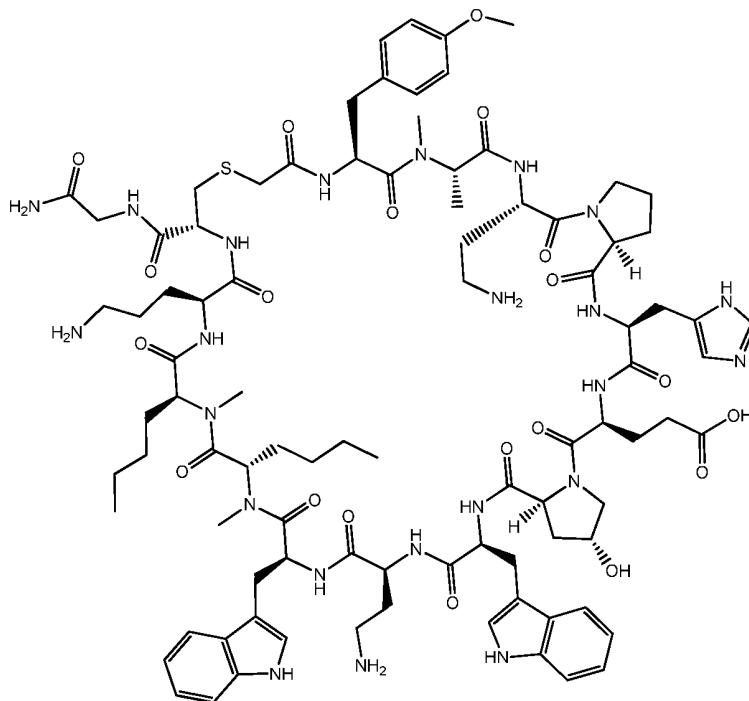
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 44,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z = 930,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z = 930,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 929,9929, Обнаружено 929,9914 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7090



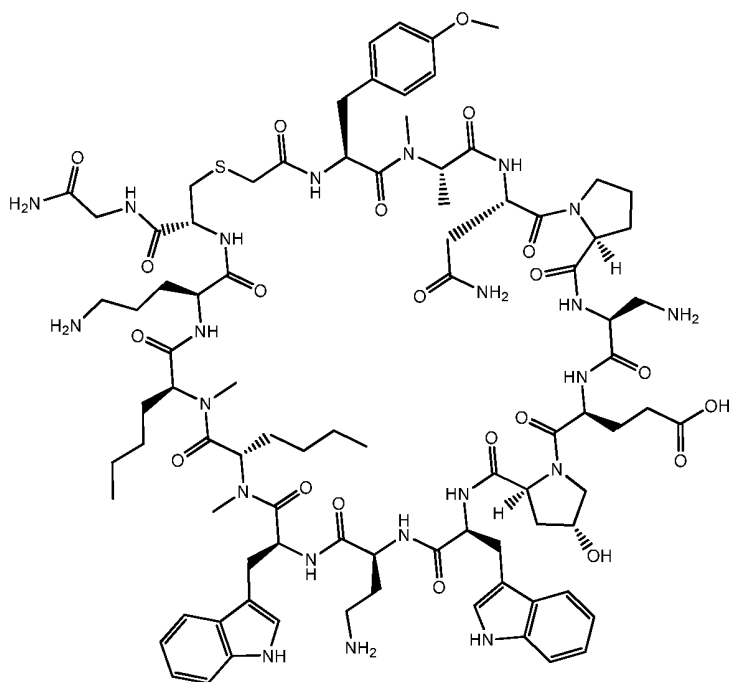
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z = 949,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z = 949,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 948,9825, Обнаружено 948,9801 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7091



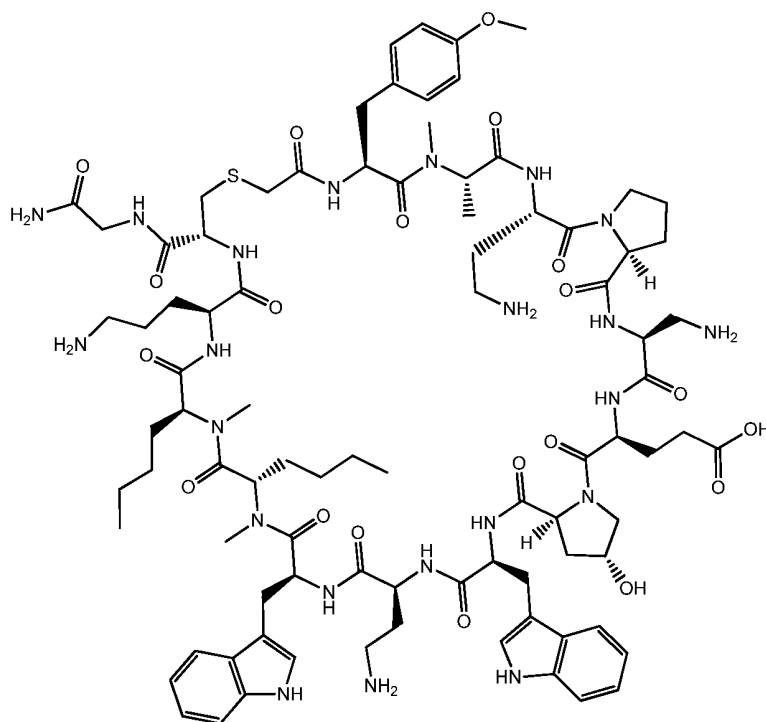
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,1 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 930,4667, Обнаружено 930,4647 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7092



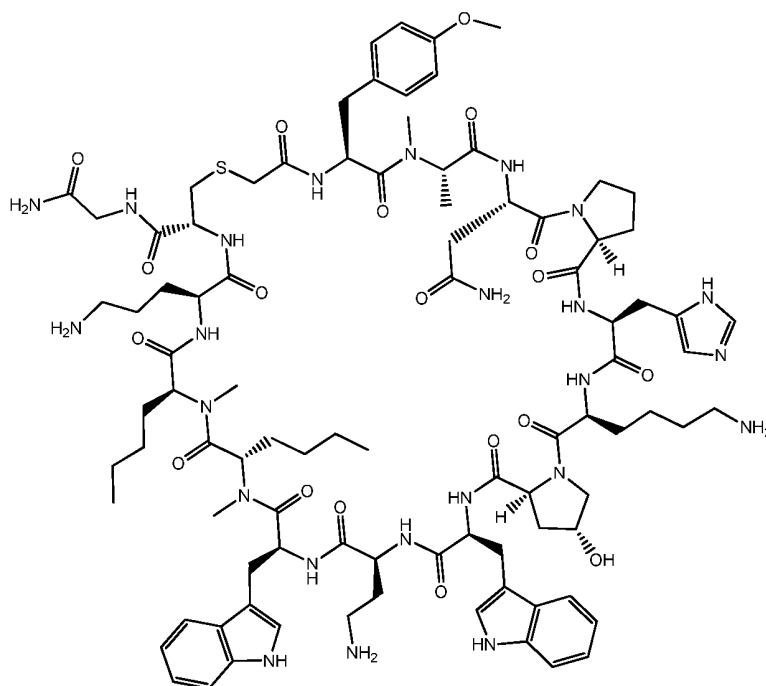
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 49,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z = 924,1 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z = 924,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 923,4771, Обнаружено 923,4752 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7093



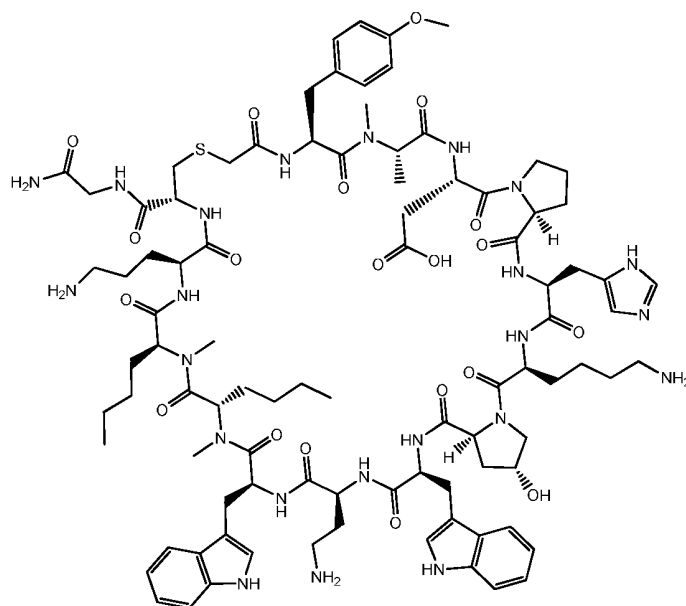
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z = 956,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z = 956,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 955,4983, Обнаружено 955,4978 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7094

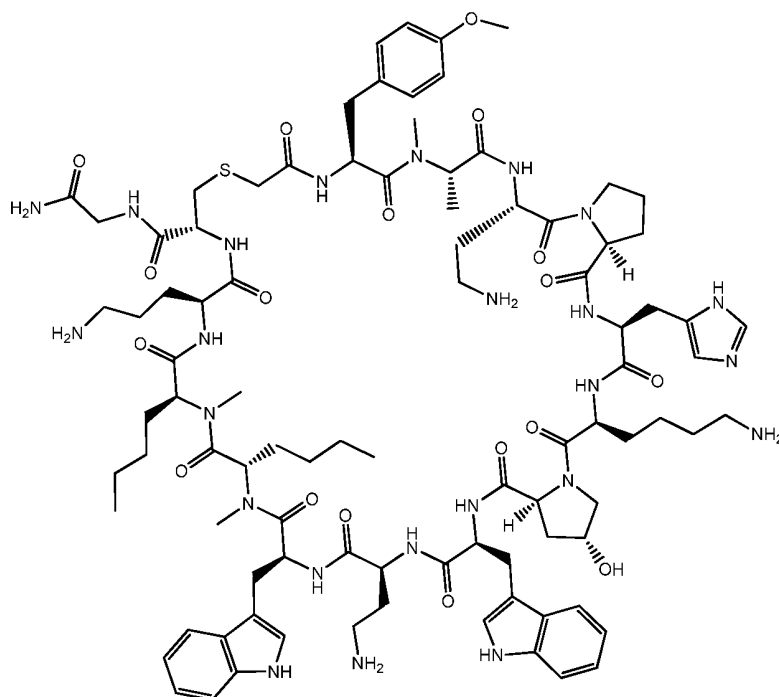


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) $m/z = 956,6$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) $m/z = 956,7$ (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7095



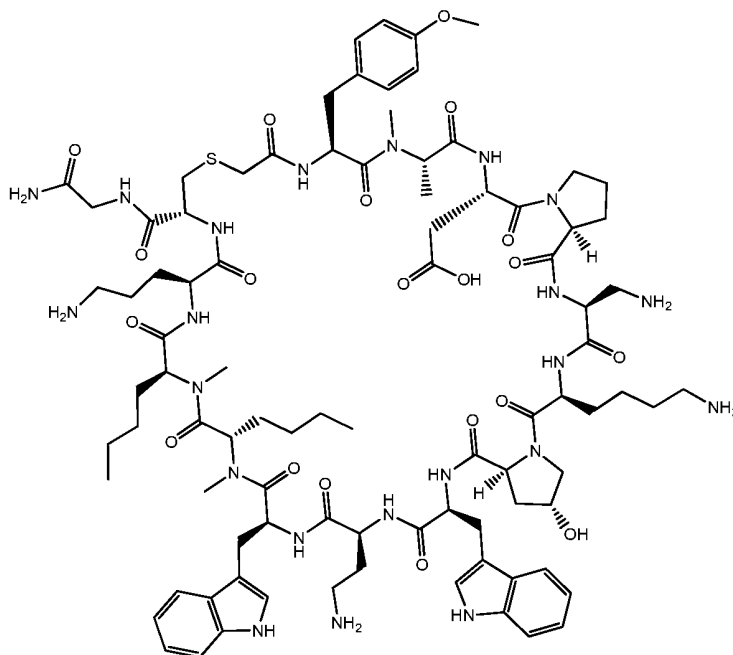
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие С1 проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z = 948,7 (M + 2H)

Условие D1 проведения анализа: время удерживания = 3,48 мин; ESI-MS(+) m/z = 948,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 948,5087, Обнаружено 948,5072 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7096

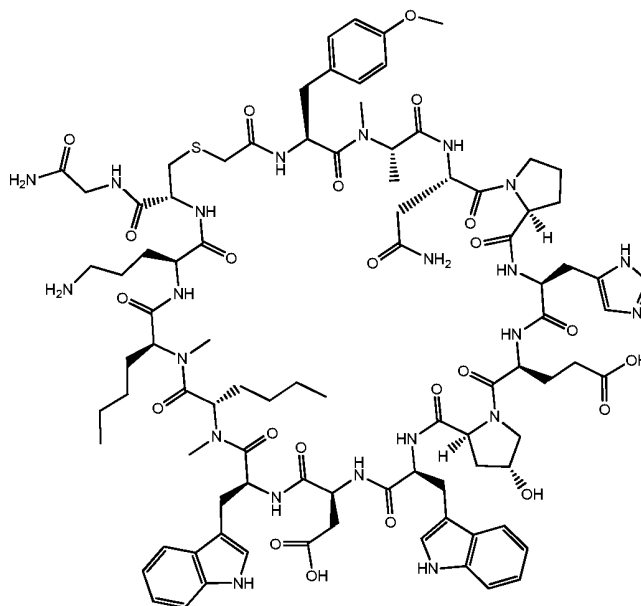


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,03 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,1 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7097



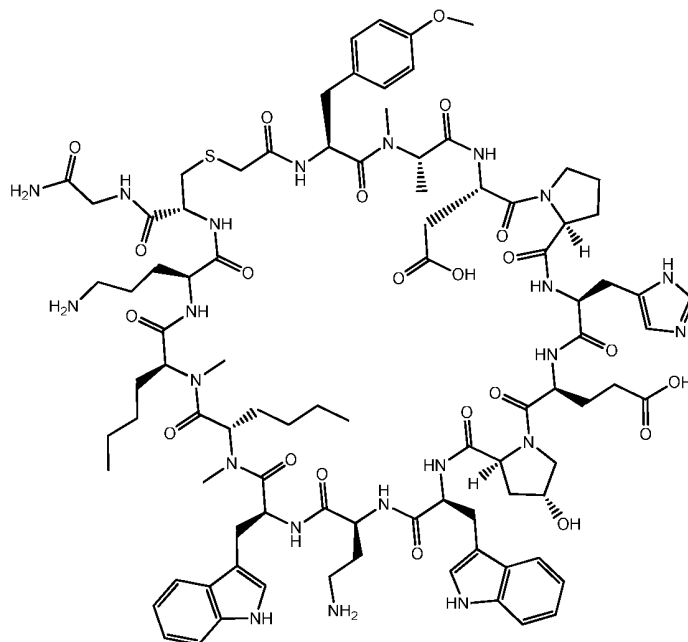
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,3 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,4538, Обнаружено 963,4514 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7098



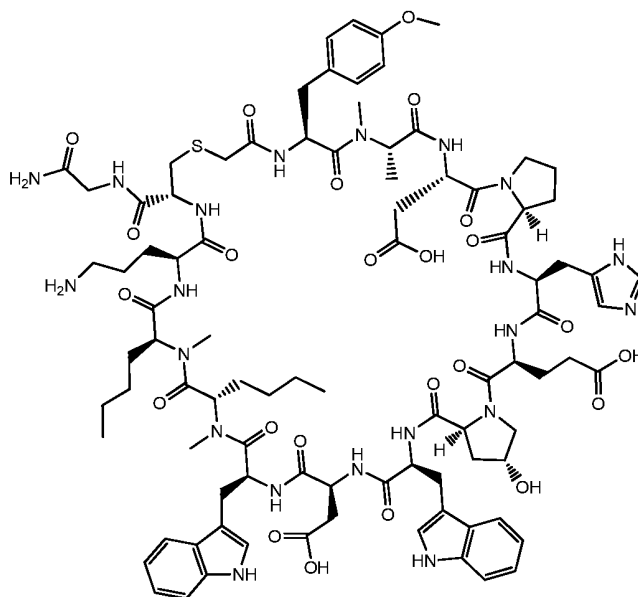
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 956,4642, Обнаружено 956,4646 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7099



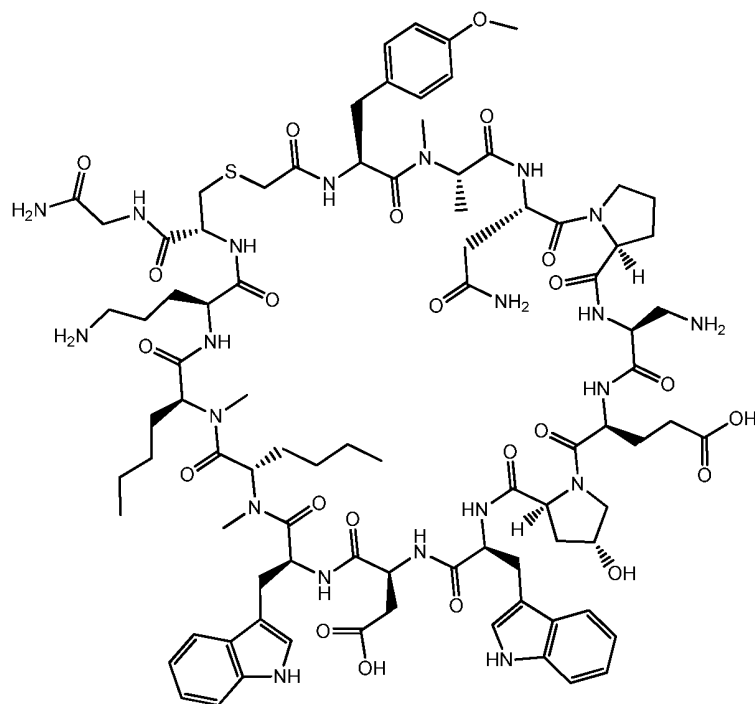
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,9458, Обнаружено 963,9441 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7100



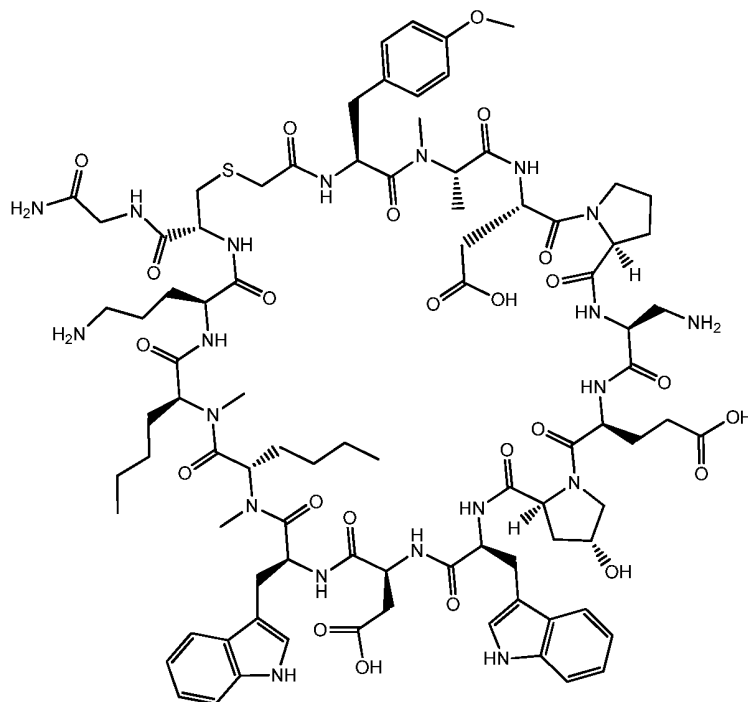
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,9 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,9483, Обнаружено 937,9466 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7101



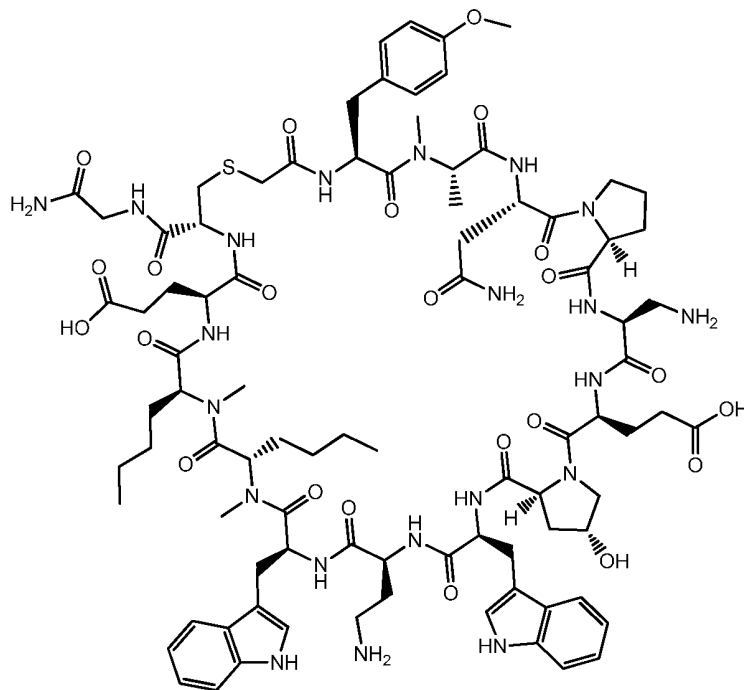
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z = 939,1 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z = 939,1 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 938,4404, Обнаружено 938,4387 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7102



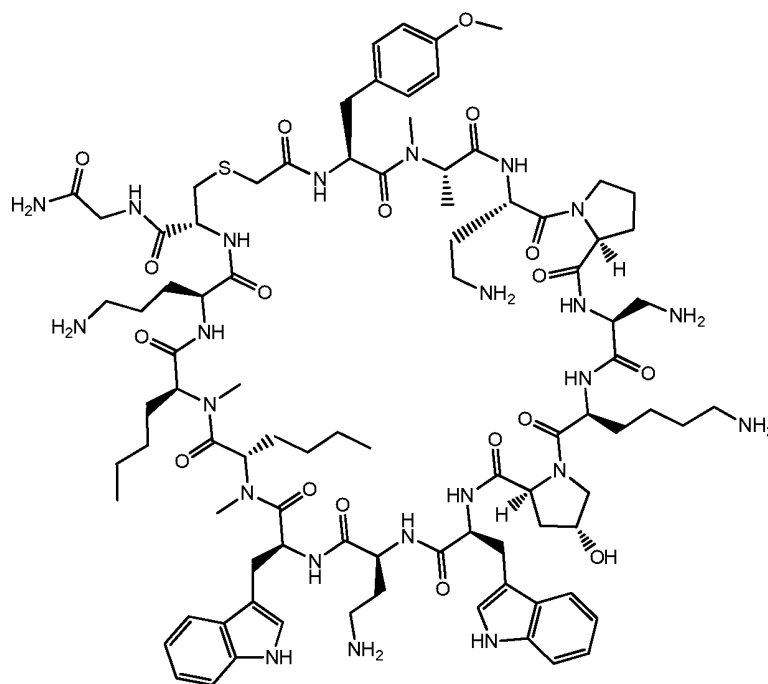
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,9483, Обнаружено 937,9471 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7103



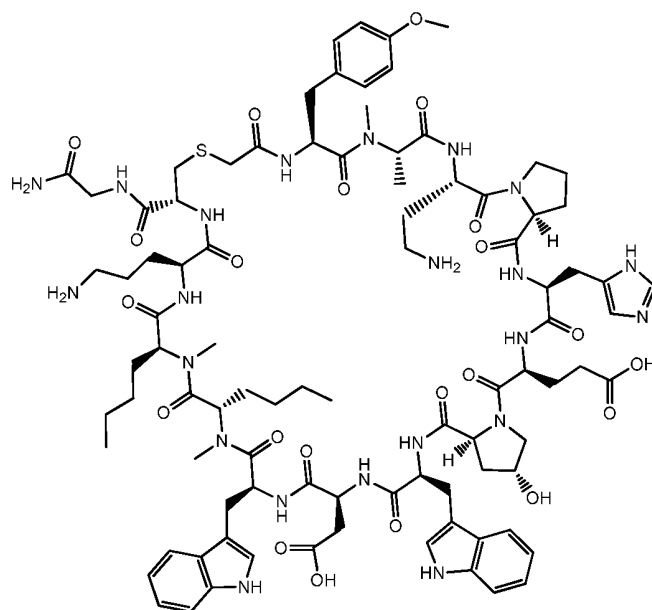
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие С1 проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z = 923,4 (M + 2H)

Условие D1 проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z = 923,3 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 923,0033, Обнаружено 923,0011 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7104



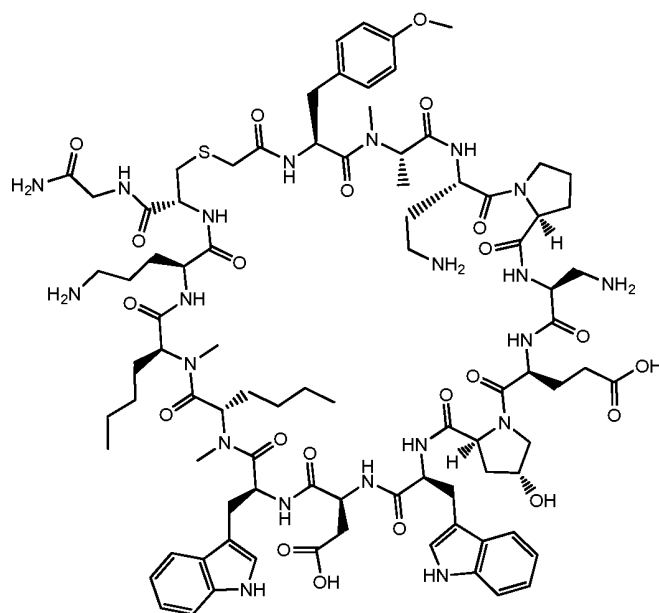
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 55-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 40,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,1 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 956,4642, Обнаружено 956,4623 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7105



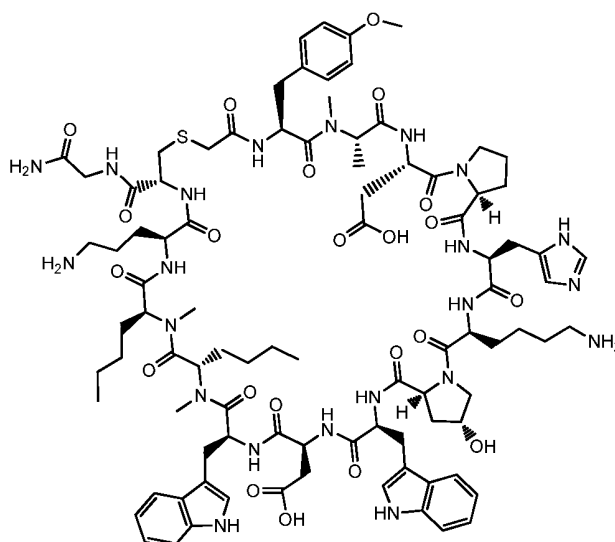
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 930,9587, Обнаружено 930,9573 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7106



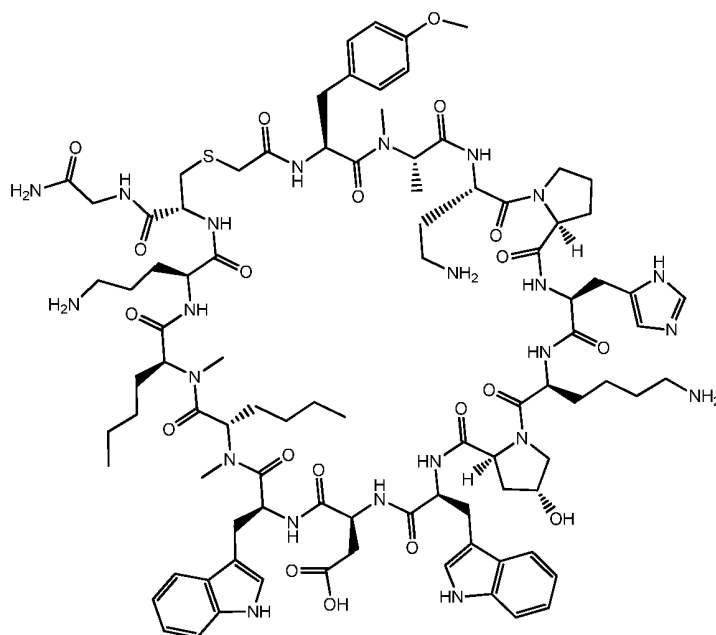
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,4720, Обнаружено 963,4704 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7107



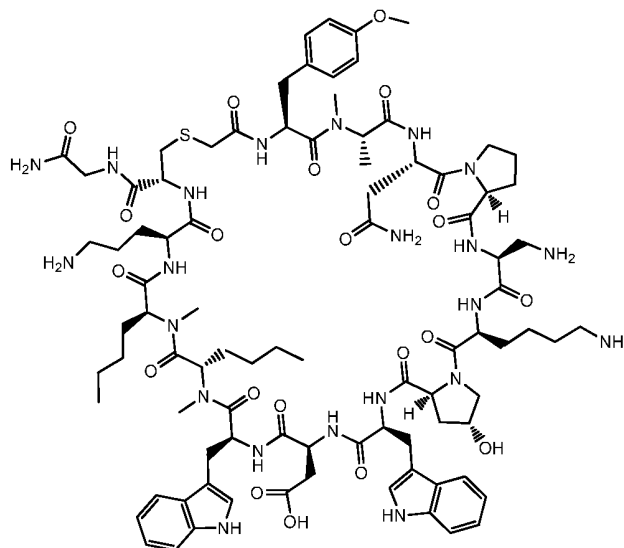
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) $m/z = 956,5$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) $m/z = 956,6$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 955,9903, Обнаружено 955,9890 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7108



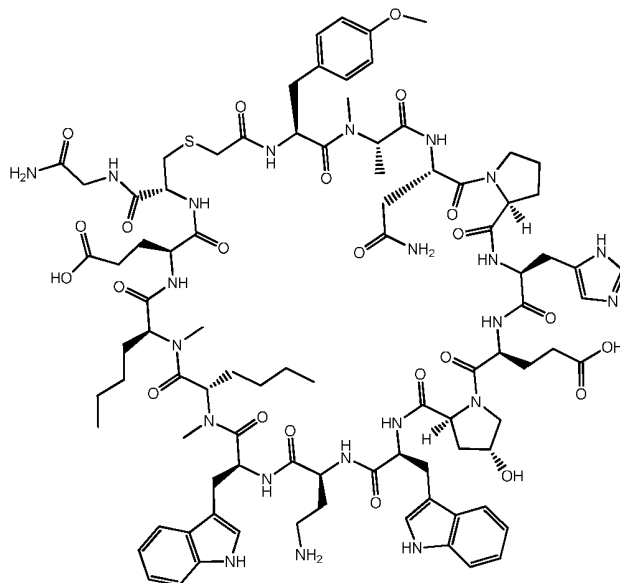
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,2 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,4745, Обнаружено 937,4723 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7109



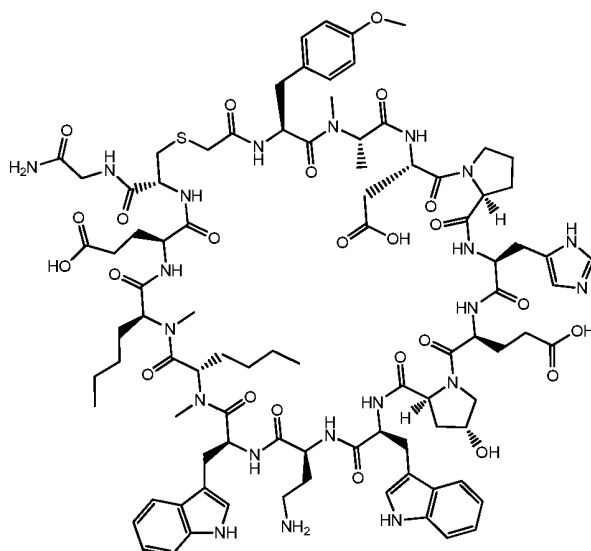
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,1 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,4538, Обнаружено 963,4521 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7110



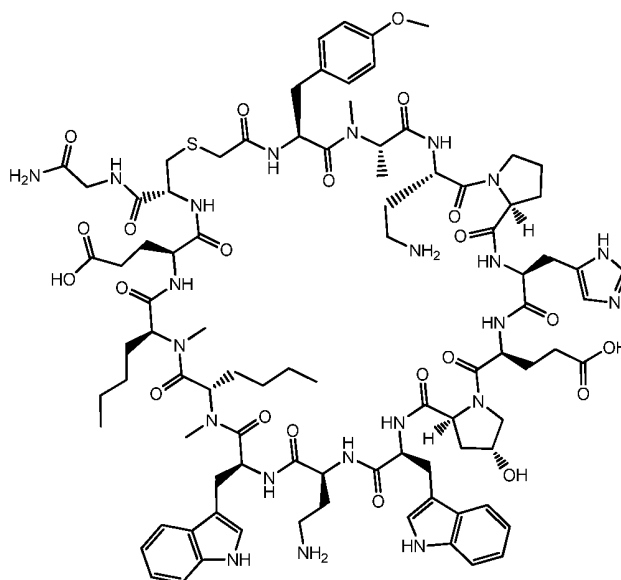
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,9458, Обнаружено 963,9432 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7111



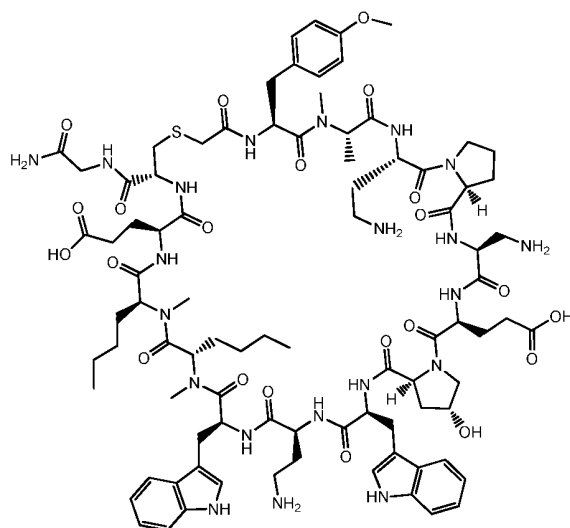
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и повторно очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,3 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z = 957,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 956,4642, Обнаружено 956,4619 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7112



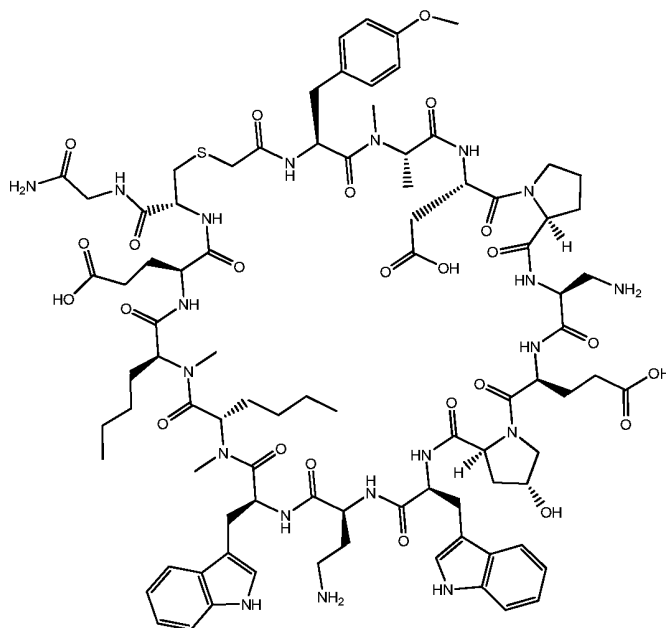
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 43,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 930,9587, Обнаружено 930,9565 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7113



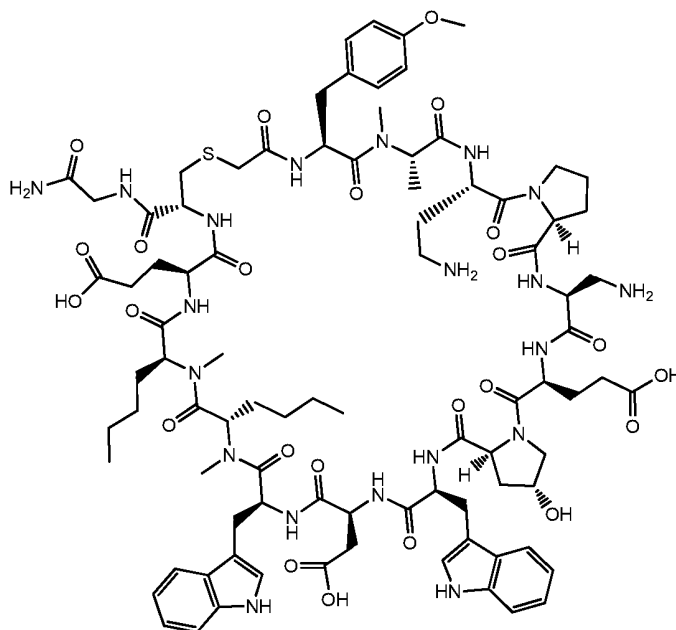
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z = 939,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z = 939,1 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 938,4404, Обнаружено 938,4382 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7114



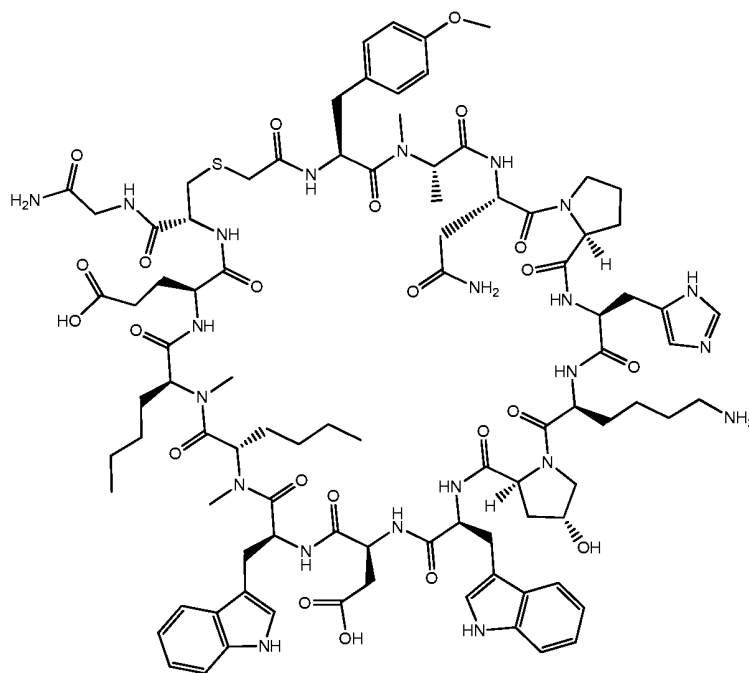
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) $m/z = 939,7$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,48 мин; ESI-MS(+) $m/z = 939,7$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 938,4404, Обнаружено 938,4375 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7115



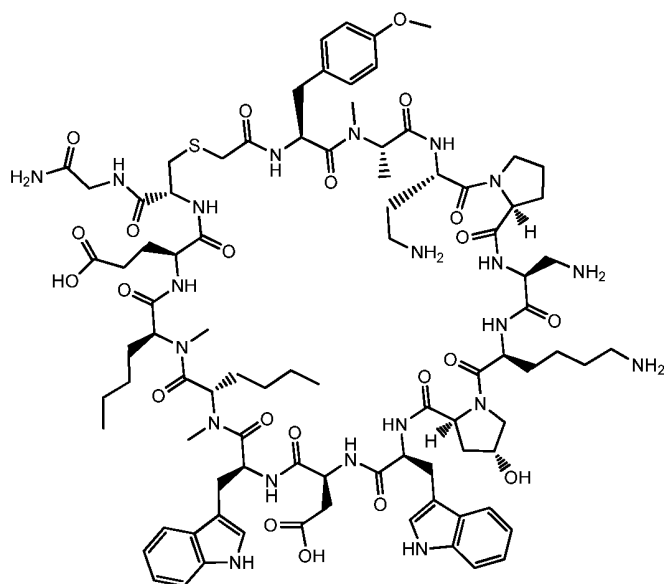
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) $m/z = 971,1$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) $m/z = 971,0$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 970,4616, Обнаружено 970,4587 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7116



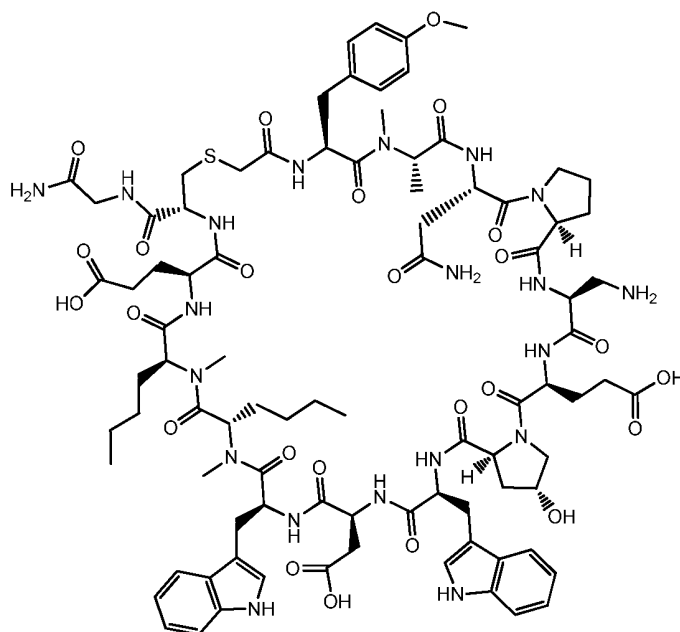
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,8 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,5 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,9665, Обнаружено 937,9649 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7117



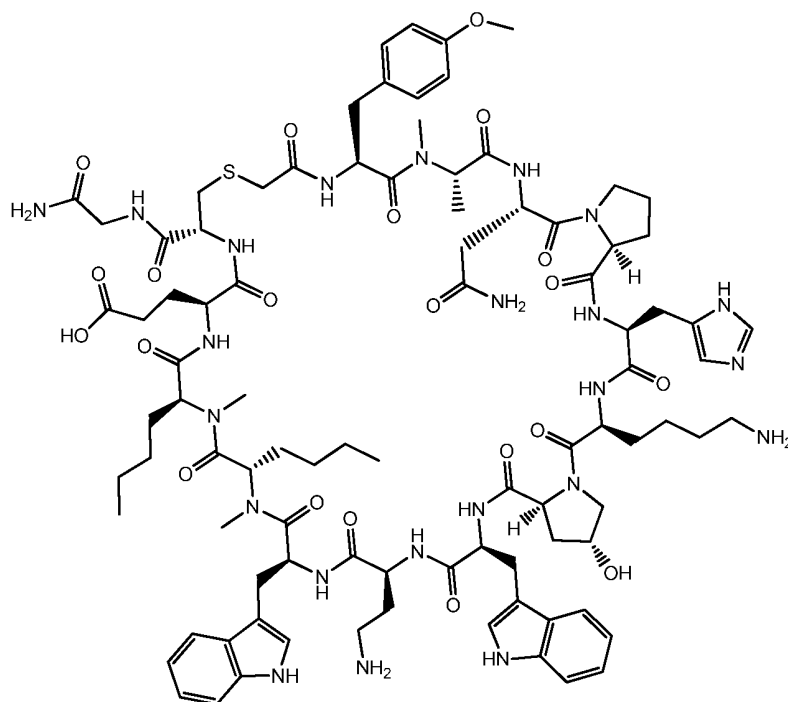
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z = 945,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,66 мин; ESI-MS(+) m/z = 945,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 945,4300, Обнаружено 945,4282 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7118



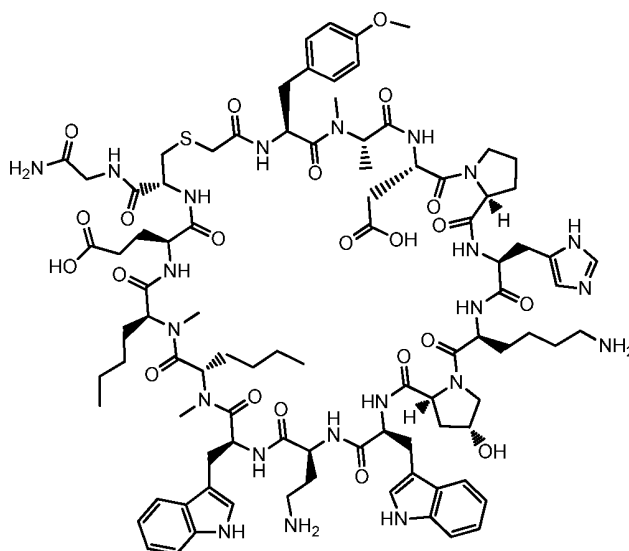
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 962,9800, Обнаружено 962,9780 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7119



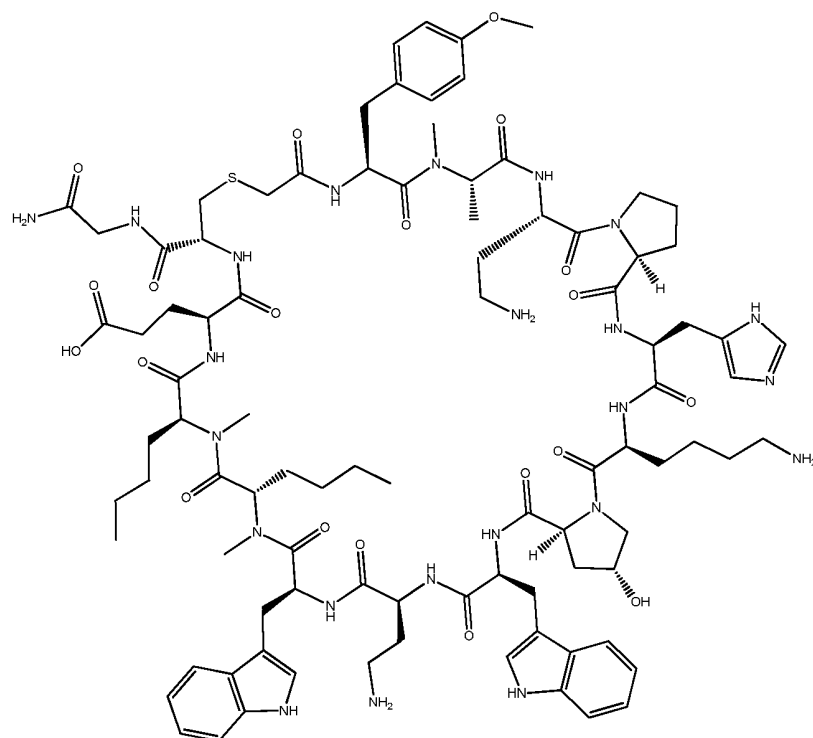
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 52,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,31 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,4720, Обнаружено 963,4699 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7120



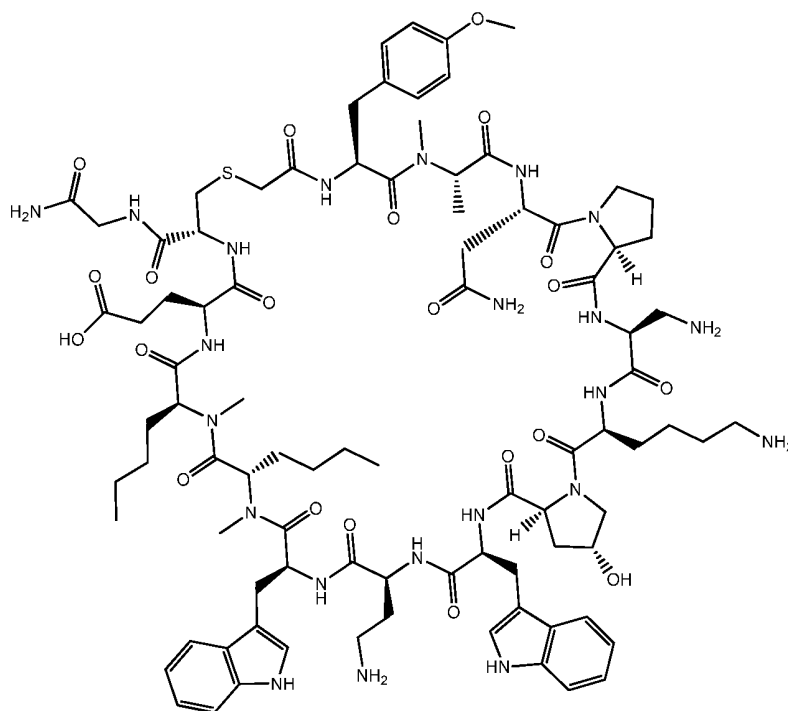
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z = 956,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,03 мин; ESI-MS(+) m/z = 956,3 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 955,9903, Обнаружено 955,9896 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7121



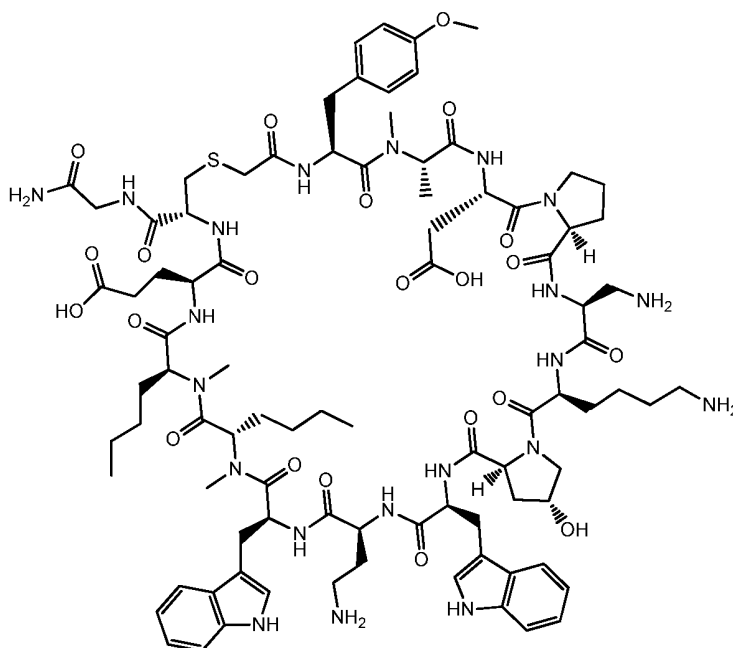
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z = 937,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z = 937,9 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,4745, Обнаружено 937,4724 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7122



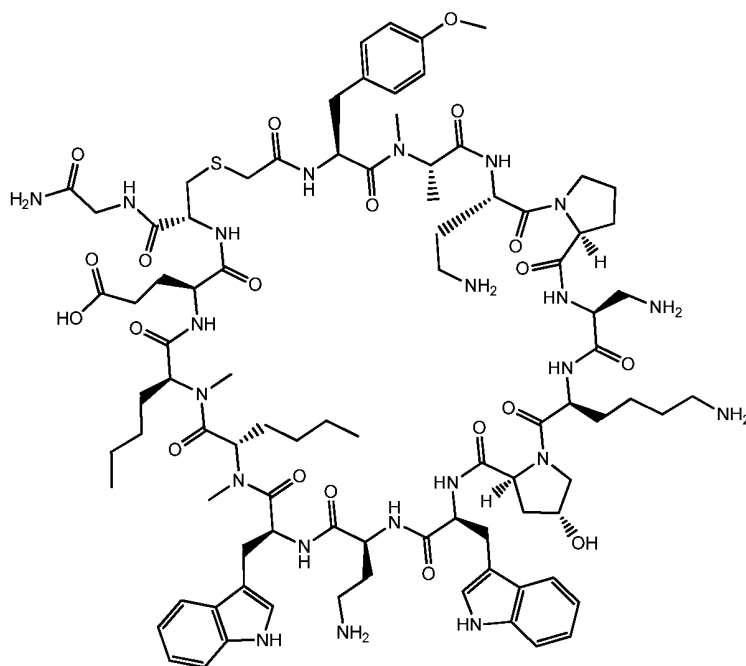
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 46,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,4745, Обнаружено 937,4724 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7123



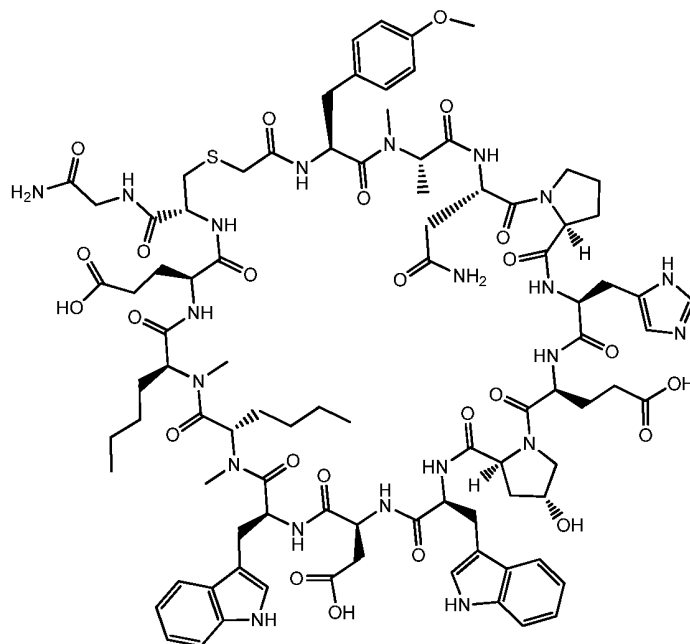
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z = 930,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,01 мин; ESI-MS(+) m/z = 931,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 930,4849, Обнаружено 930,4835 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7124



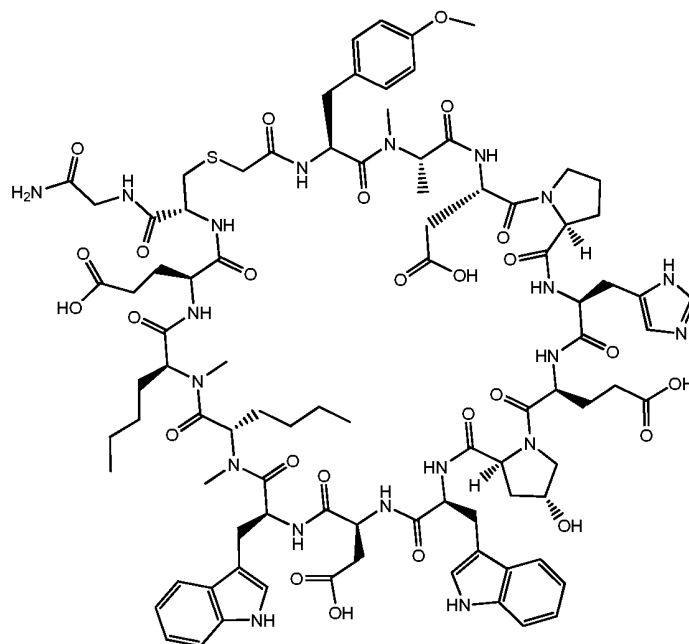
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 970,9354, Обнаружено 970,9357 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7125



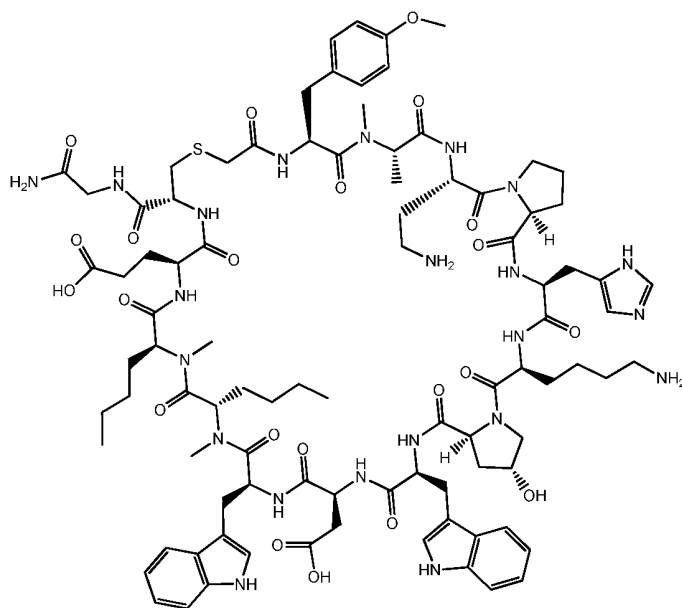
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,9 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,9 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 971,4274, Обнаружено 971,4269 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7126



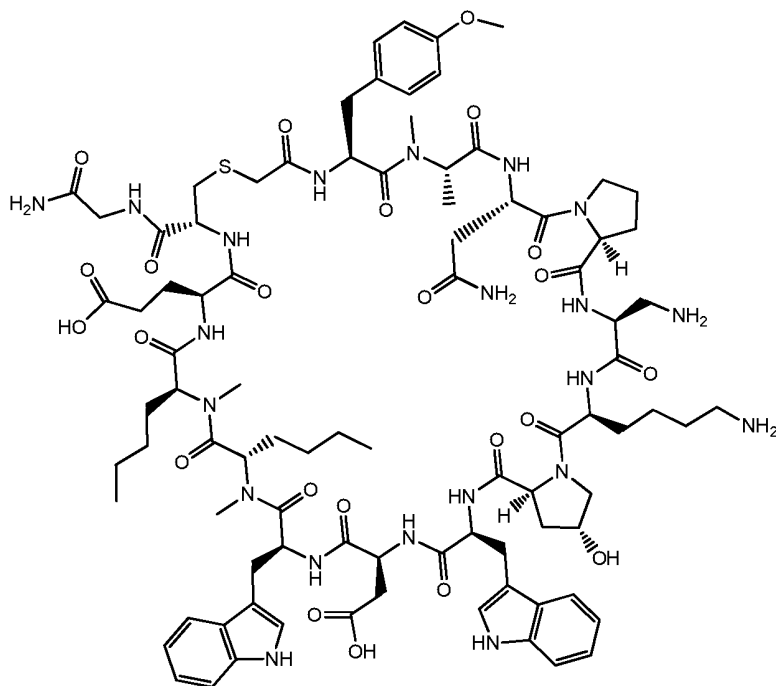
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) $m/z = 964,7$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) $m/z = 964,9$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,4720, Обнаружено 963,4704 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7127



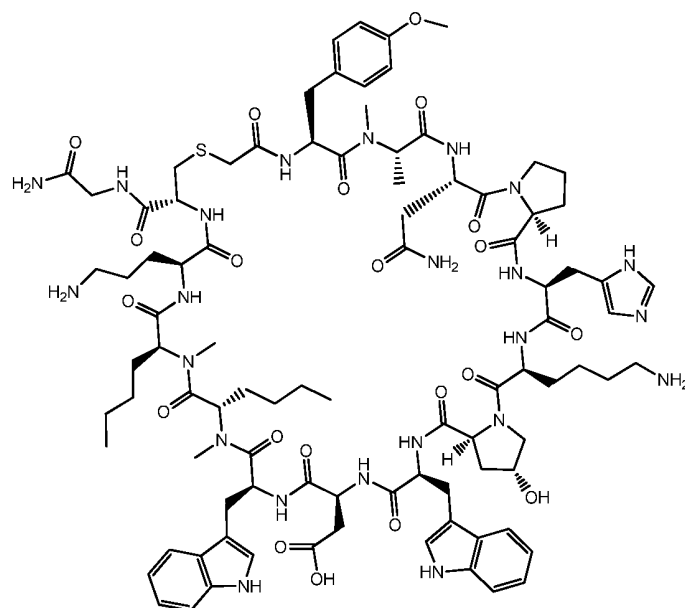
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z = 945,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z = 945,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 944,9562, Обнаружено 944,9556 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7128



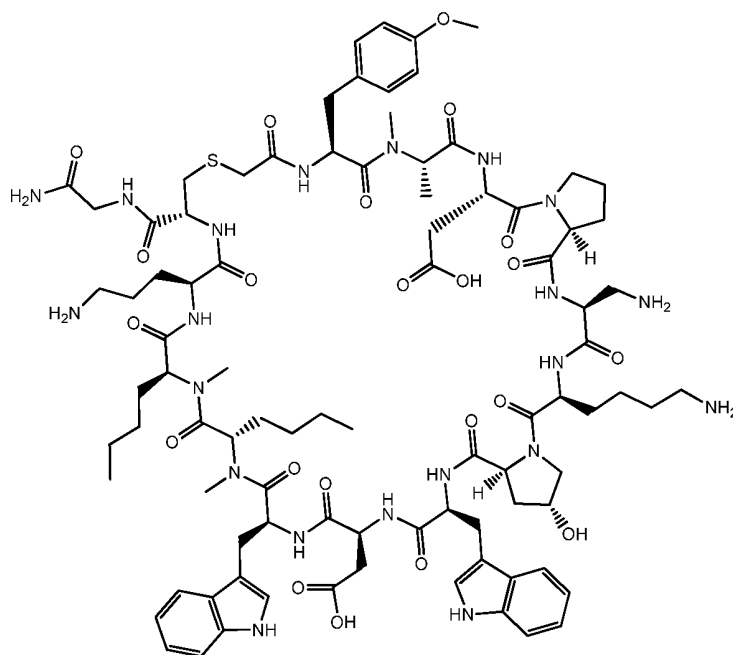
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,29 мин; ESI-MS(+) m/z = 963,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 962,9800, Обнаружено 962,9778 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7129



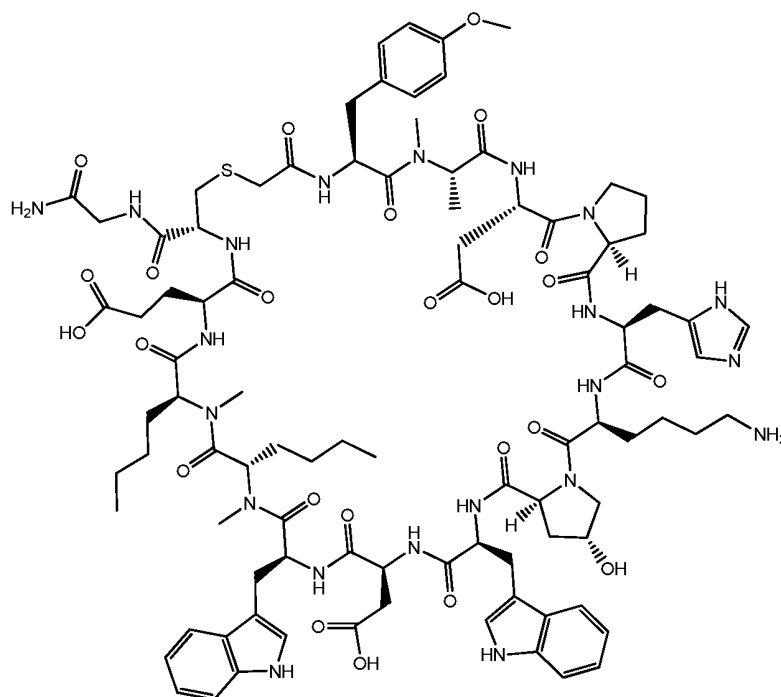
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z = 938,4 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 937,9665, Обнаружено 937,9647 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7130



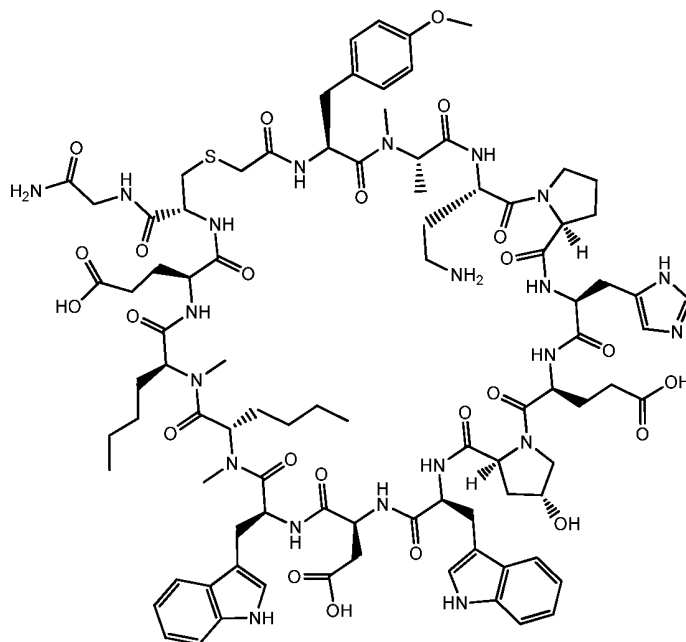
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,3 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 970,9536, Обнаружено 970,9536 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7132



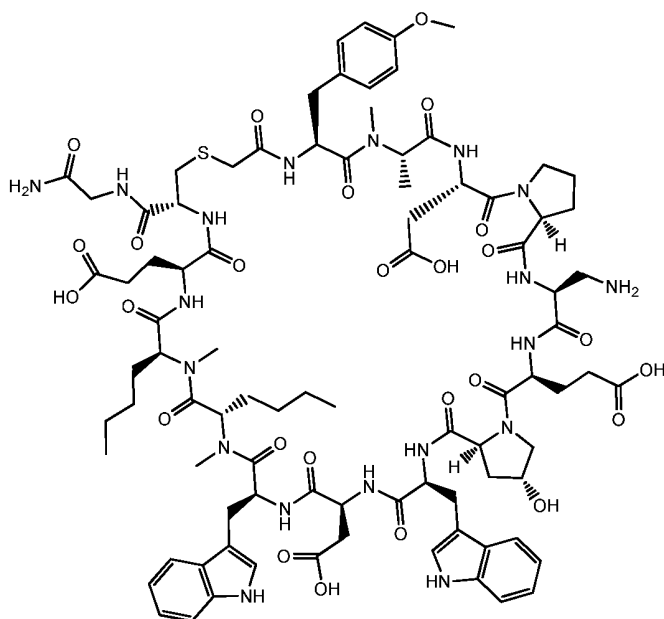
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,3 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z = 964,2 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 963,9458, Обнаружено 963,9452 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7133



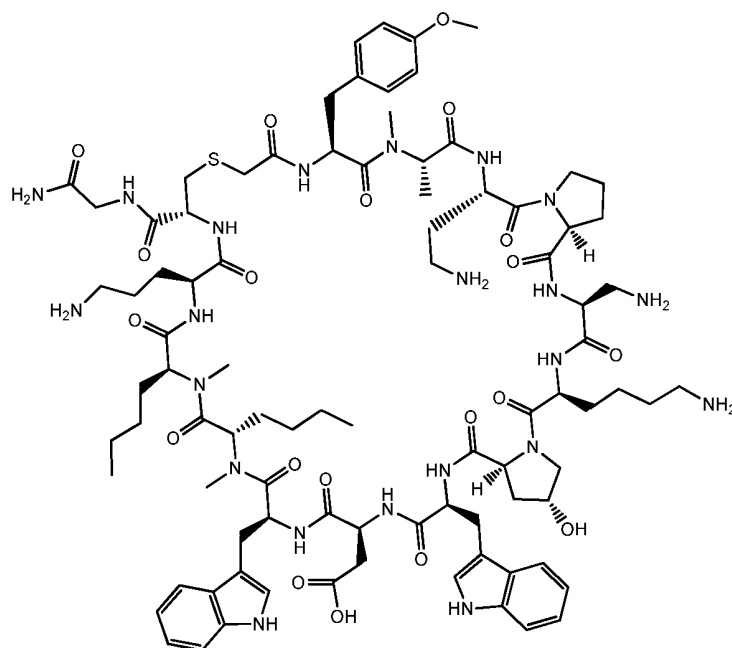
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) $m/z = 946,2$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) $m/z = 946,2$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 945,9220, Обнаружено 945,9208 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7134



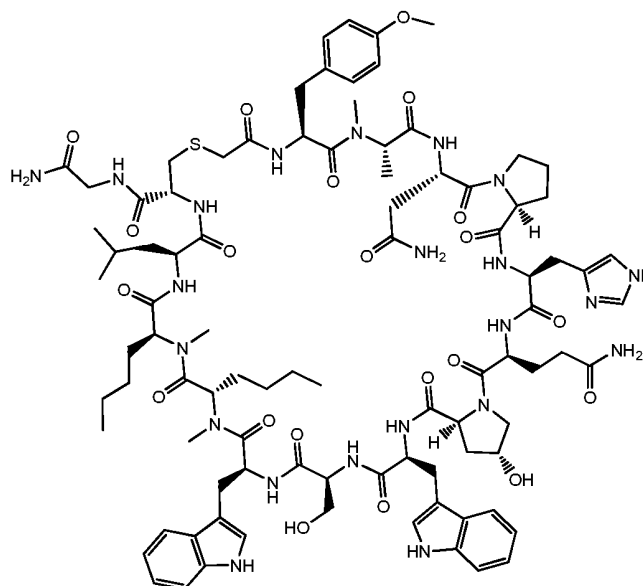
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 99,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) $m/z = 931,8$ (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) $m/z = 931,2$ (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 930,4849, Обнаружено 930,4832 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7135



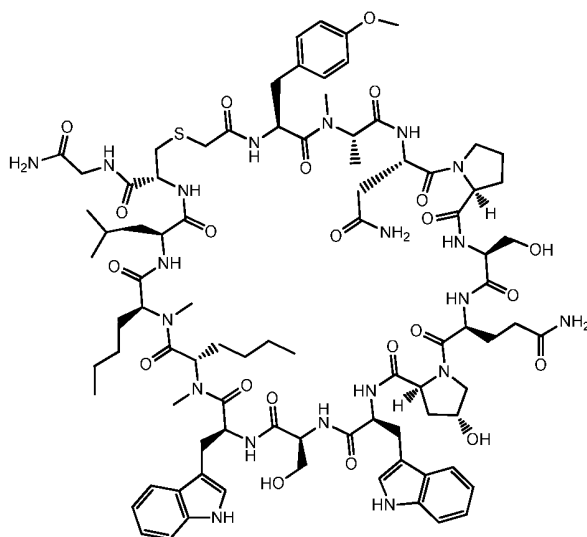
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z = 948,8 (M + 2H), 957,5 (M + H + NH₄)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z = 949,8 (M + 2H), 957,5 (M + H + NH₄)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 948,4667, Обнаружено 948,4650 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7136



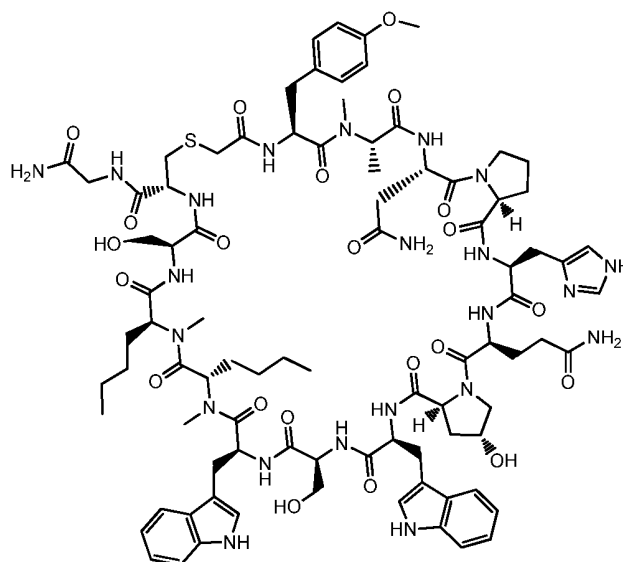
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z = 924,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,39 мин; ESI-MS(+) m/z = 924,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 923,4533, Обнаружено 923,4520 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7137



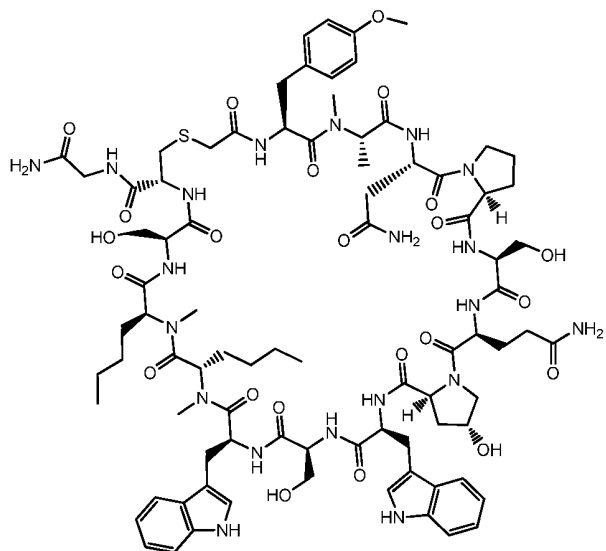
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z = 936,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z = 936,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 935,4407, Обнаружено 935,4402 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7138



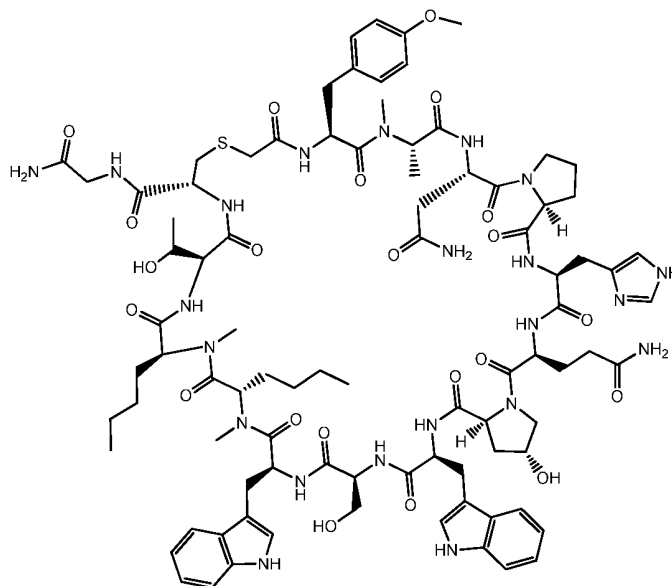
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z = 911,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,40 мин; ESI-MS(+) m/z = 911,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 910,4272, Обнаружено 910,4266 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7139



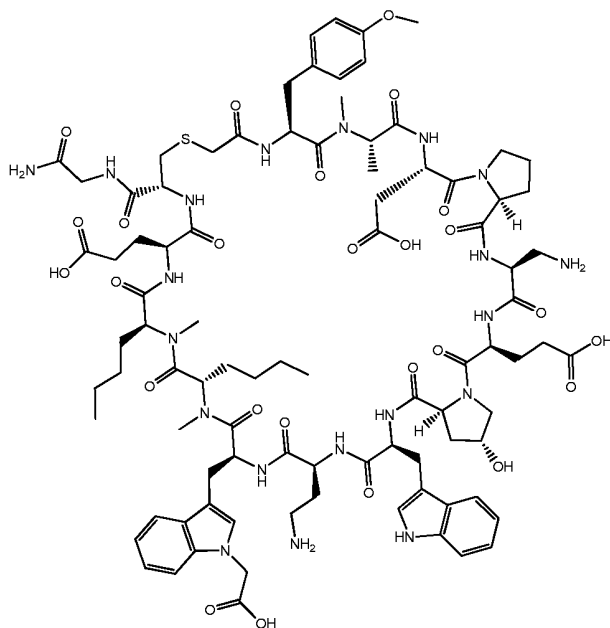
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z = 943,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z = 943,7 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 942,4485, Обнаружено 942,4482 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7140



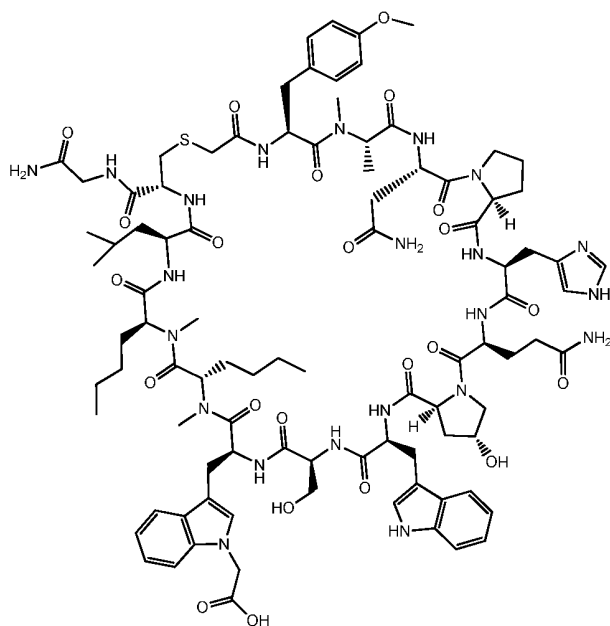
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z = 968,0 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z = 968,0 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 967,4431, Обнаружено 967,4406 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7141



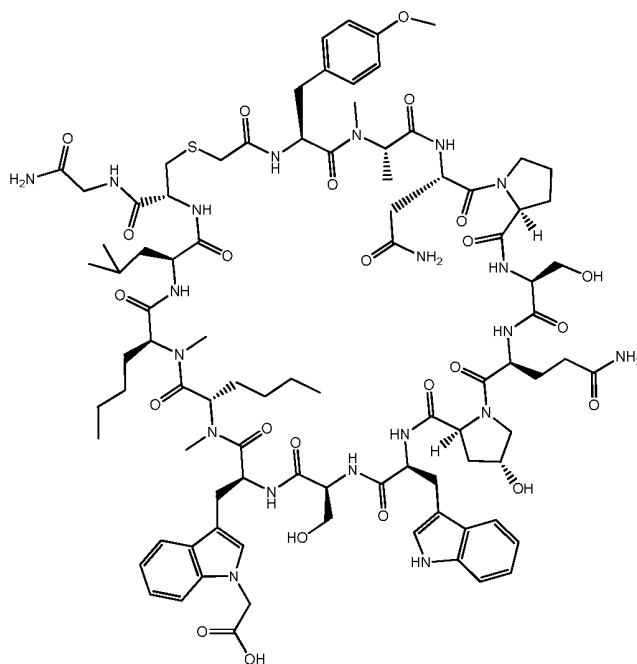
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z = 978,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z = 978,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 977,4694, Обнаружено 977,4683 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7142

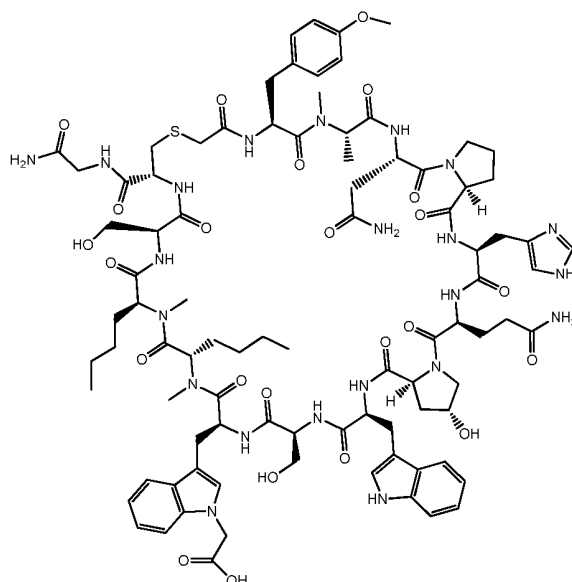


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z = 952,8 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,31 мин; ESI-MS(+) m/z = 952,9 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7143



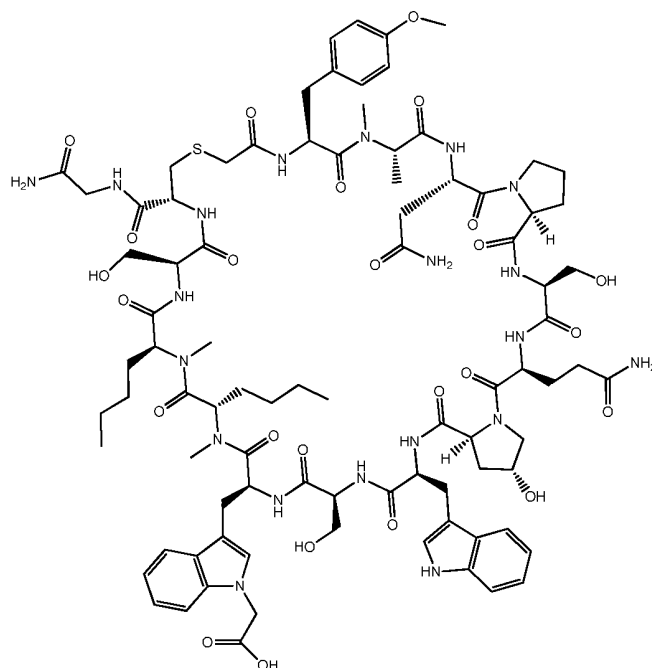
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z = 965,2 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z = 965,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 964,4434, Обнаружено 964,4420 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7144



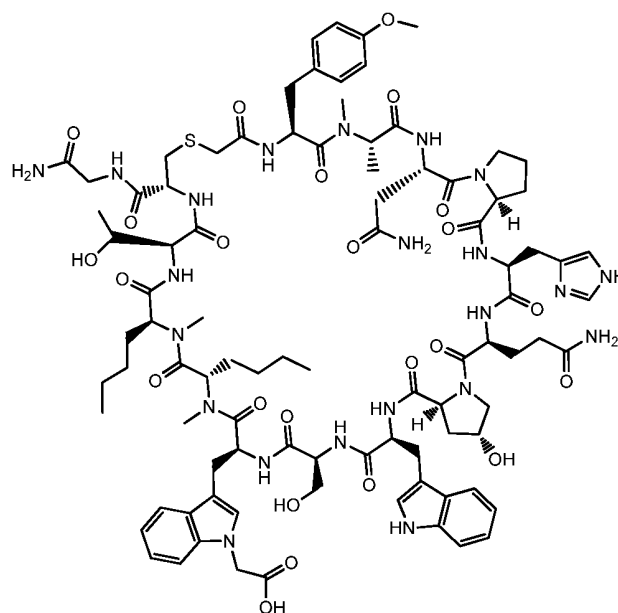
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z = 940,8 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,22 мин; ESI-MS(+) m/z = 940,7 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 939,4300, Обнаружено 939,4296 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7145



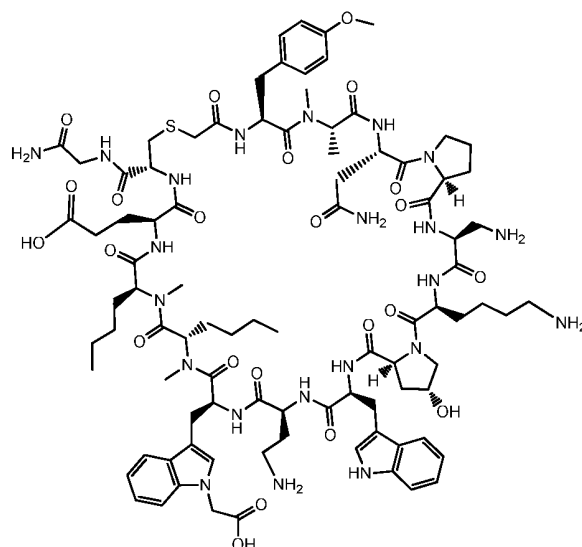
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,22 мин; ESI-MS(+) m/z = 971,8 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 971,4513, Обнаружено 971,4496 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7146



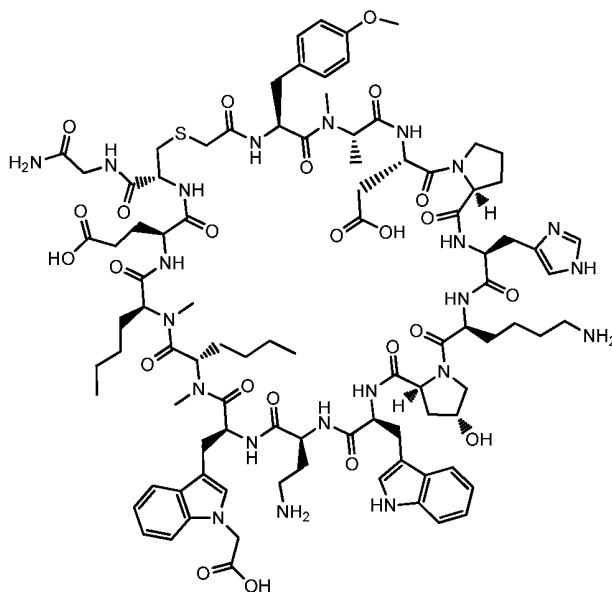
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z = 967,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z = 967,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 966,4773, Обнаружено 966,4745 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7147



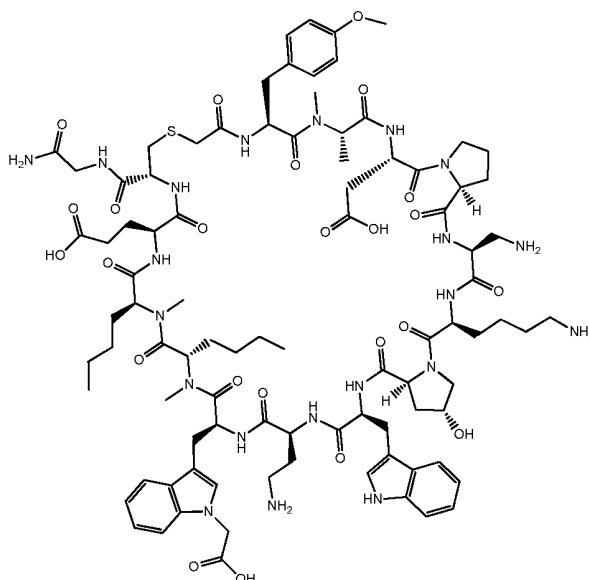
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z = 993,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z = 993,6 (M + 2H)

ESI-HRMS(+) m/z Рассчитано 992,4747, Обнаружено 992,4711 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7148

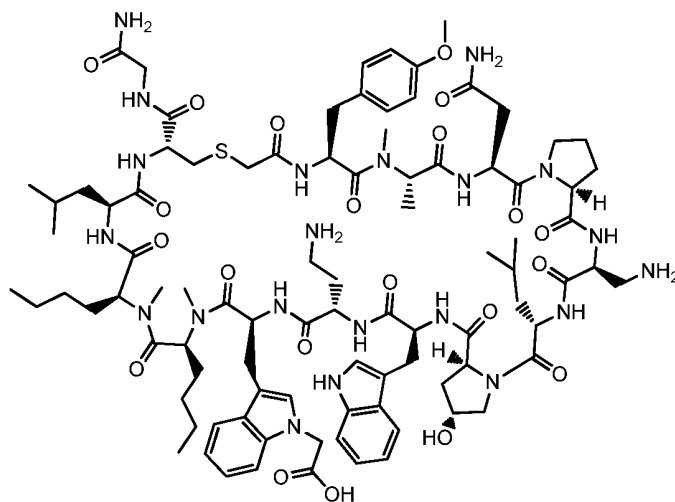


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z = 967,4 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,15 мин; ESI-MS(+) m/z = 967,4 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7151

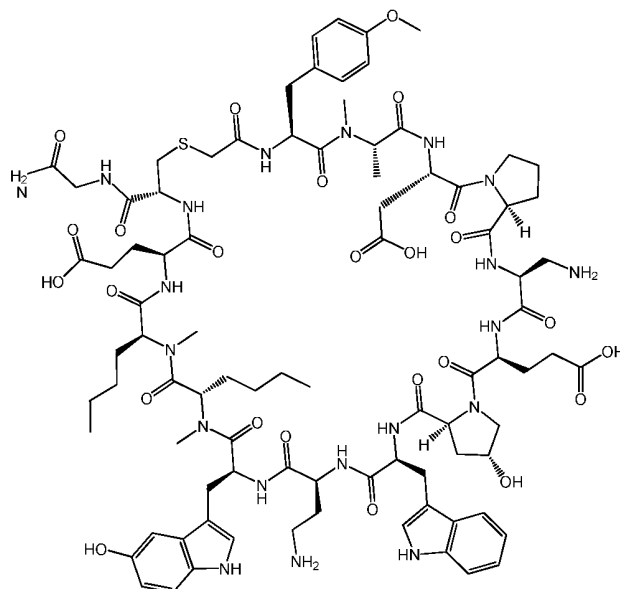


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z = 951,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z = 951,2 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7152

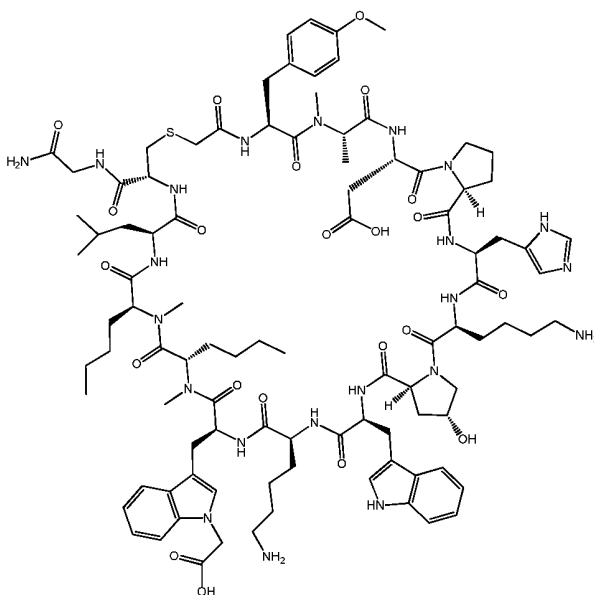


Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z = 946,6 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(+) m/z = 946,9 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7153



Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге.

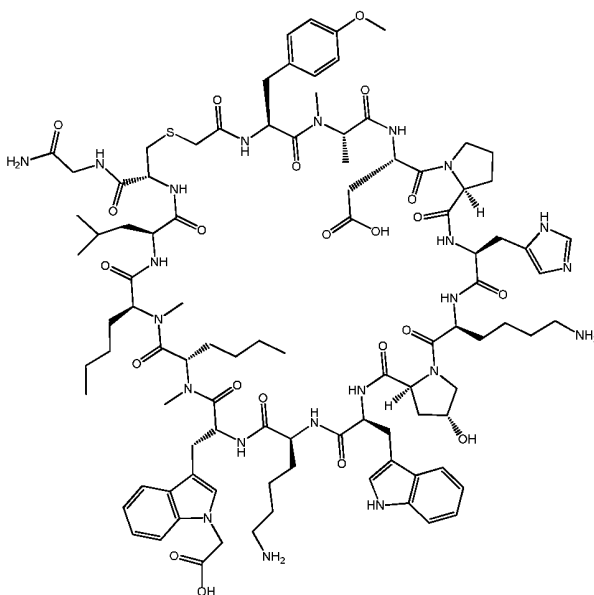
Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге.

Выход продукта составлял 6,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z = 999,5 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z = 999,8 (M + 2H).

Получение соединения согласно примеру 7154



Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге.

Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге.

Выход продукта составлял 1,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z = 999,7 (M + 2H)

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,03 мин; ESI-MS(+) m/z = 999,8 (M + 2H).

Общие методики для способа D Symphony X

Данные анализа:

Масс-спектрометрия: «ESI-MS(+)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-MS(-)» означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(+)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; «ESI-HRMS(-)» означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения « m/z ». Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условия А проведения анализа:

Колонка: Waters ВЕН С18, 2,1 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: ацетонитрил:вода = 5:95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил:вода = 95:5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия В проведения анализа:

Колонка: Waters ВЕН С18, 2,0 × 50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: метанол:вода = 5:95 с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: метанол:вода = 95:5 с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0%B, 0-100% В в течение 3 минут, затем выдерживание в течение 0,5 минуты при 100% В; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Стандартные методики присоединения D:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Symphony X (Protein Technologies). Все методики выполняли в полипропиленовой пробирке объемом 10 мл, снабженной нижней фриттой; если масштаб реакции превышал 0,100 ммоль, то использовали снабженную нижней фриттой полипропиленовую пробирку объемом 40 мл. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Symphony X как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и

пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. «Периодическое перемешивание» описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 секунд и происходит каждые 30 секунд. Растворы хлорацетилхлорида в DMF использовали в течение 24 ч после приготовления. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Растворы HATU использовали в течение 5 суток после приготовления. DMF = диметилформамид; HATU = 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксидгексафторфосфат; DIPEA = диизопропилэтиламин; смола Rink: 4-((2,4-диметоксифенил)(Fmoc-амино) метил)феноксиметилполистирол. Амидная смола Sieber: *9-Fmoc-аминоксантен-3-илокси-метил, полимерсвязанная*.

Методики «Способа D Symphony X» описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как «Осуществление процесса набухания смолы». Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже «Методику одностадийного присоединения». Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже «Методику присоединения к вторичному амину». Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают «Методикой присоединения хлорацетилхлорида», конкретизированной ниже.

Осуществление процесса набухания смолы:

В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для проведения твердофазной реакции добавляли смолу (0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего периодически перемешивали смесь в течение 10 минут, а затем сливали растворитель через фритту.

Методика одностадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз

промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика одностадийного присоединения за 1 ч:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 60 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали

полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухстадийного присоединения:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 минут, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухстадийного присоединения за 6 ч:

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли

пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 6 ч, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв), и, в завершение, DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 6 ч, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения хлорацетилхлорида:

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 минут, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 секунд, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,8 М в DMF, 3,0 мл, 24 экв), а затем хлорацетилхлорид (0,8 М в DMF, 1,65 мл, 13,2 экв). Смесь периодически перемешивали в течение 30 минут, а затем сливали

раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл), и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 секунд, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу помещали под струю N_2 на 15 минут.

Способ D снятия защиты:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способа D снятия защиты» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. «Раствор для снятия защиты» получали путем объединения в стеклянном флаконе объемом 40 мл трифторуксусной кислоты (38 мл), DTT (1 г) и триизопропилсилана (1 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный флакон объемом 4 мл. Во флакон добавляли «раствор для снятия защиты» (2,0 мл). Смесь энергично перемешивали на шейкере (1000 об/мин в течение 15-30 минут). Смесь фильтровали через шприцевой 0,2 мкм фильтр, и экстрагировали твердые вещества «раствором для снятия защиты» (1,0 мл). Смесь фильтровали через шприцевой 0,2 мкм фильтр, и экстрагировали твердые вещества «раствором для снятия защиты» (1,0 мл). Смесь энергично перемешивали, после чего в осадок выпадало значительное количество белого твердого вещества. Смесь центрифугировали в течение 3 минут, а затем сливали раствор с твердых веществ. Твердые вещества суспендировали в Et_2O (20 мл); затем смесь центрифугировали в течение 3 минут; и сливали раствор с твердых веществ. В завершение, твердые вещества суспендировали в Et_2O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 3 минут; и сливали раствор с твердых веществ с получением неочищенного пептида в виде твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

Способ D циклизации:

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика «Способ D циклизации» описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в MeCN: 0,1 М водн. NH_4OAc (1:1) до общего объема 18-22 мл, а затем осторожно корректировали раствор до $\text{pH} = 8,5-9,0$ добавлением водн. NaOH

(1,0 M). Затем раствор оставляли отстаиваться без перемешивания в течение 12-18 ч. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в DMSO:MeOH. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

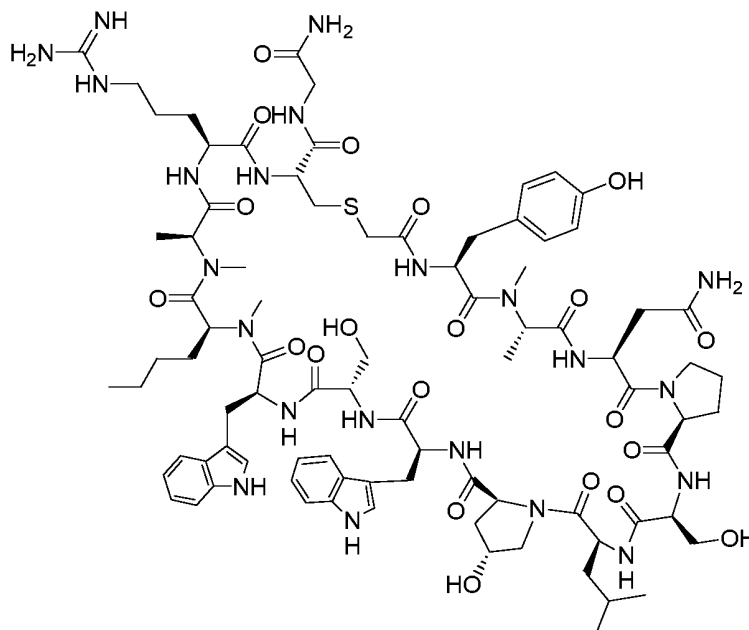
Общая последовательность синтеза D:

«Общая последовательность синтеза D» описывает общую последовательность методик, которые использовали для получения циклических пептидов, описанных в настоящем документе. В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для твердофазной реакции добавляли смолу Rink или Sieber и помещали реакционный сосуд в синтезатор пептидов Symphony X. Осуществляли «Стандартные методики присоединения D»: Осуществление процесса набухания смолы. Затем на синтезаторе Symphony X последовательно проводили серию присоединений аминокислот, следуя «Методике одностадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой первичный амин, или следуя «Методике двухстадийного присоединения», если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой вторичный амин. Следовали методике «одностадийного присоединения за 1 ч» с аминокислотой, (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3,4,5-трифторфенил)пропановую кислоту соединяли со смолой. Следовали «методике двухстадийного присоединения за 6 ч», если валин соединяли со смолой. Следовали методике присоединения хлорацетилхлорида; затем следовали способу D снятия защиты; затем следовали способу D циклизации.

Серия 9000

Соединения согласно примерам 9115-9187 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза A. Соединения согласно примерам 9188-9196, соединения согласно примерам 9213-9224, соединения согласно примерам 9241-9288 и соединения согласно примерам 9318-9374 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза D.

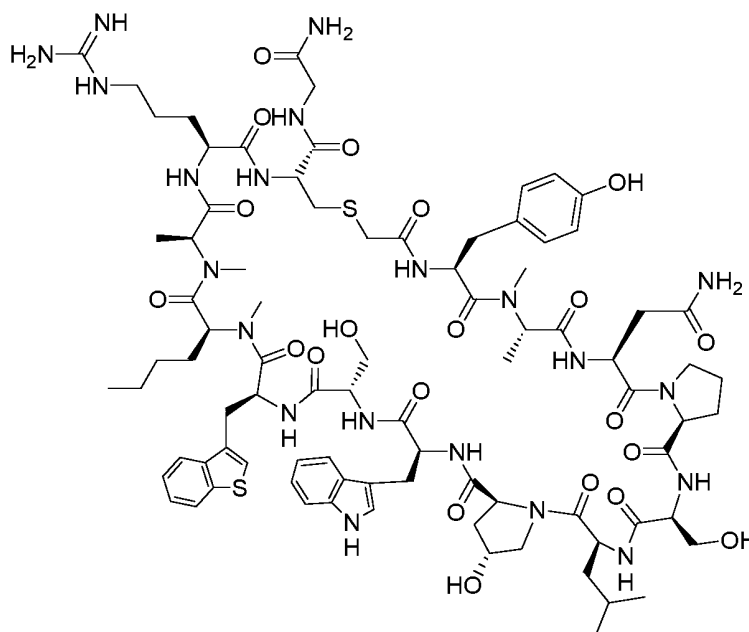
Получение соединения согласно примеру 9115



Соединение согласно примеру 9115

Неочищенное вещество согласно примеру 9115 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 91%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 910,1 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 910,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9116



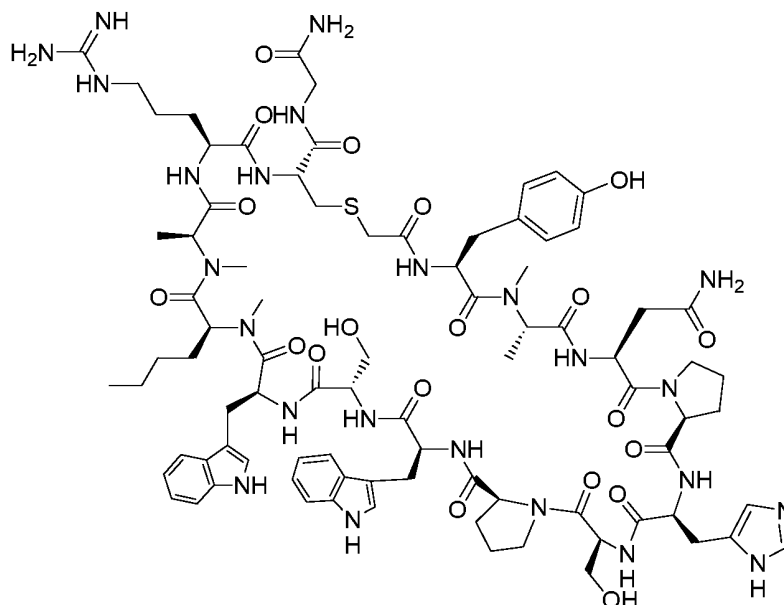
Соединение согласно примеру 9116

Неочищенное вещество согласно примеру 9116 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 918,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 918,6 (M+2H).

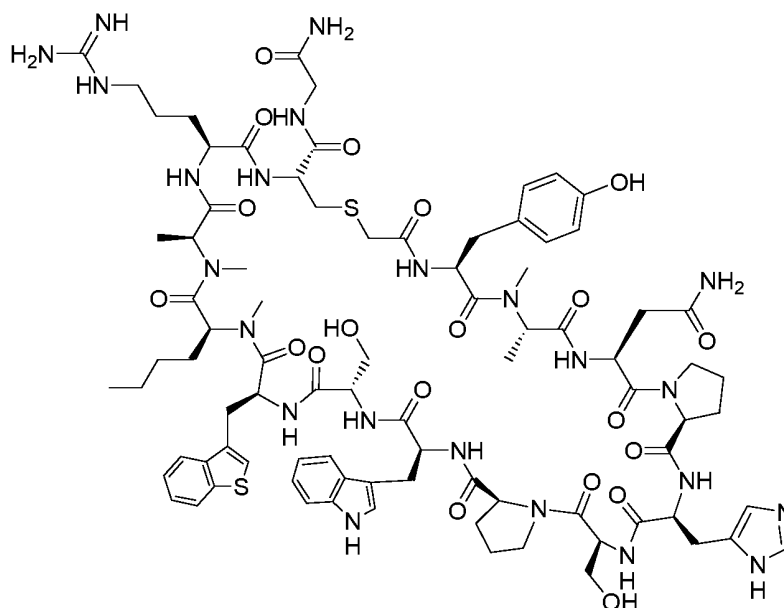
Получение соединения согласно примеру 9117



Соединение согласно примеру 9117

Неочищенное вещество согласно примеру 9117 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 913,7 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,36 мин; ESI-MS(+) m/z 914,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9118



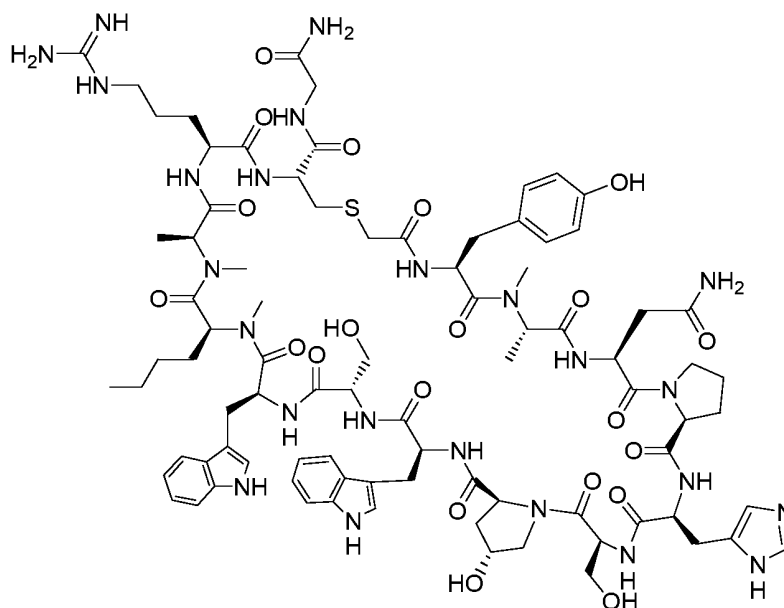
Соединение согласно примеру 9118

Неочищенное вещество согласно примеру 9118 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 922,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 922,6 (M+2H).

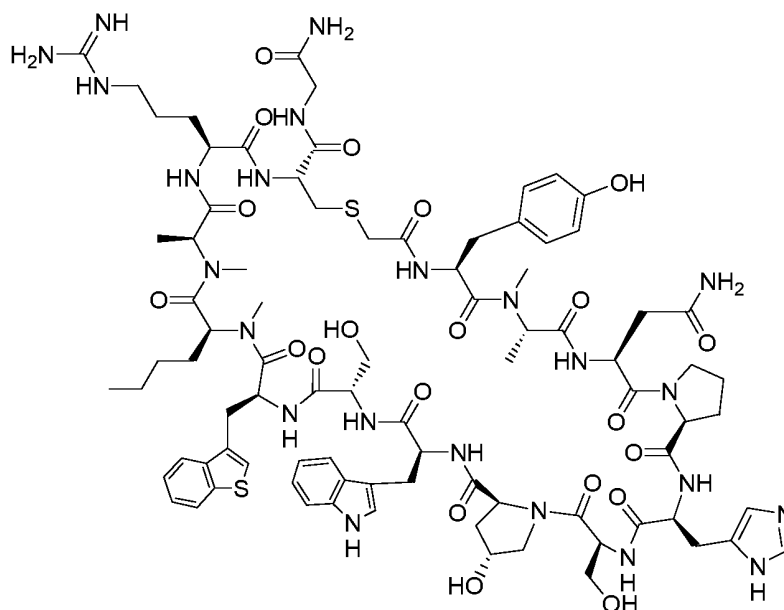
Получение соединения согласно примеру 9119



Соединение согласно примеру 9119

Неочищенное вещество согласно примеру 9119 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 922,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,34 мин; ESI-MS(+) m/z 922,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9120



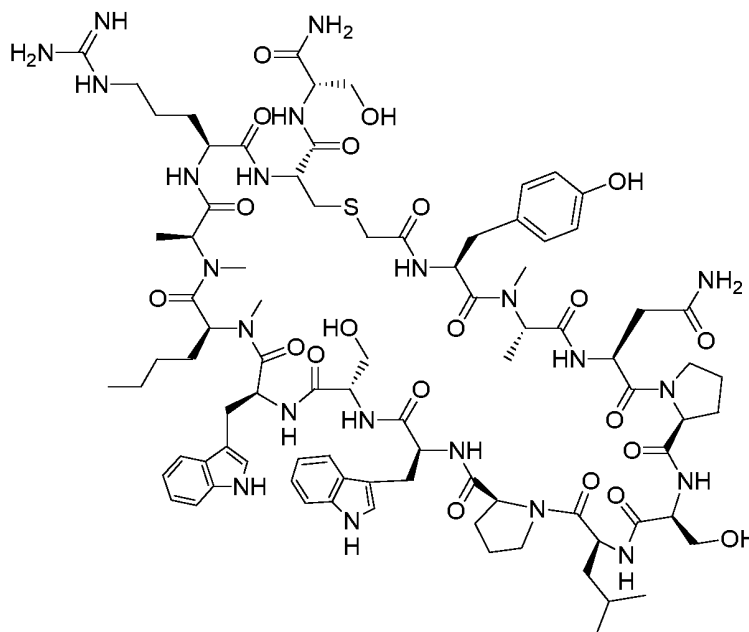
Соединение согласно примеру 9120

Неочищенное вещество согласно примеру 9120 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 930,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 930,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9121



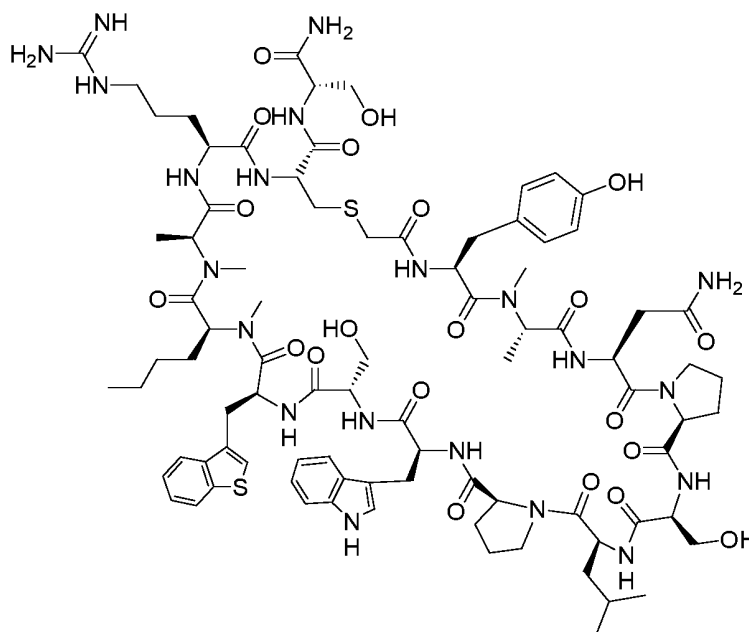
Соединение согласно примеру 9121

Неочищенное вещество согласно примеру 9121 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 916,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,45 мин; ESI-MS(+) m/z 917,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9122



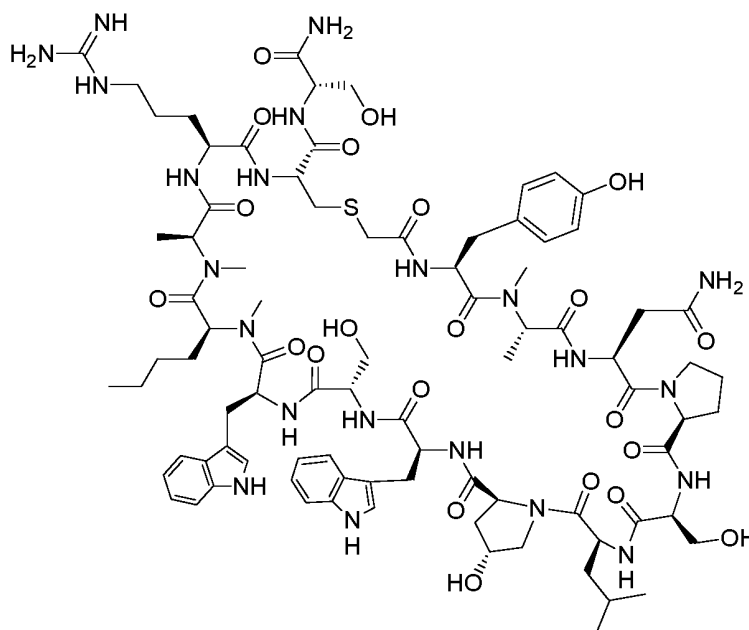
Соединение согласно примеру 9122

Неочищенное вещество согласно примеру 9122 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 925,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 925,5 (M+2H).

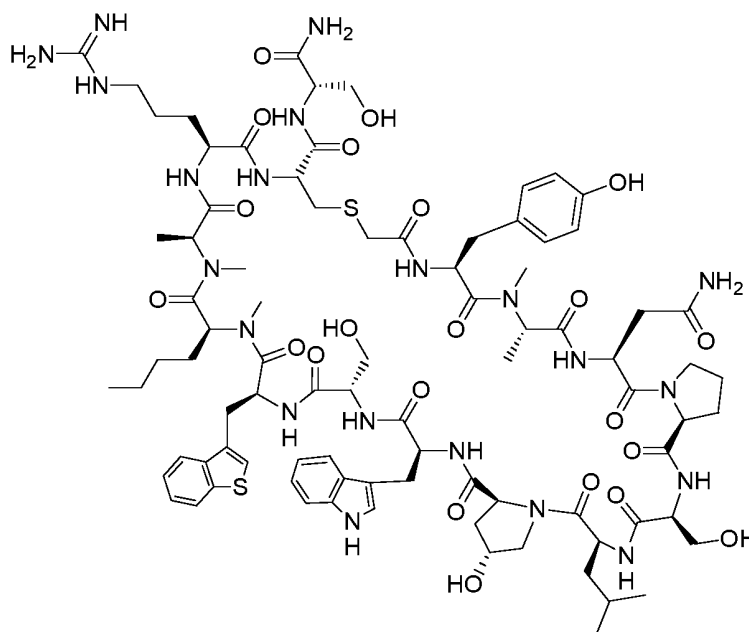
Получение соединения согласно примеру 9123



Соединение согласно примеру 9123

Неочищенное вещество согласно примеру 9123 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,38 мин; ESI-MS(+) m/z 925,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,40 мин; ESI-MS(+) m/z 925,3 (M+2H).

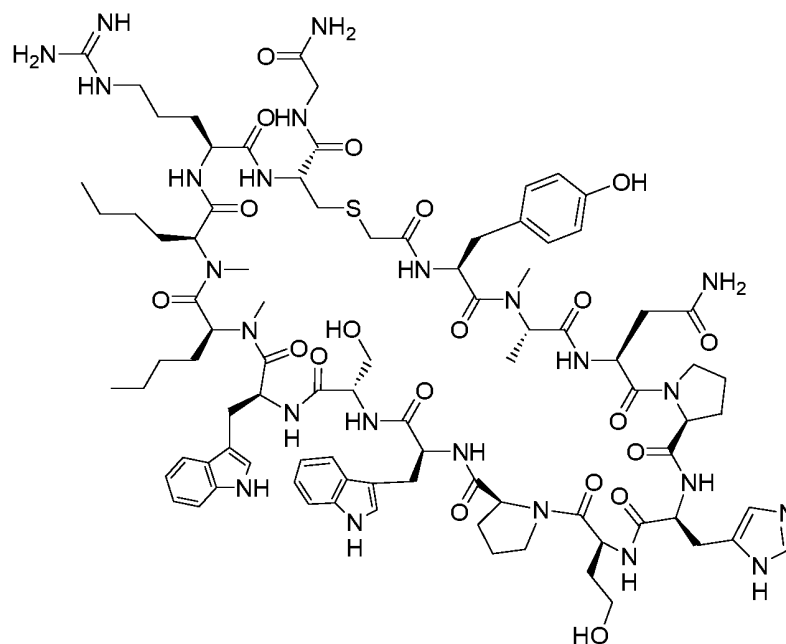
Получение соединения согласно примеру 9124



Соединение согласно примеру 9124

Неочищенное вещество согласно примеру 9124 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 933,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 933,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9125



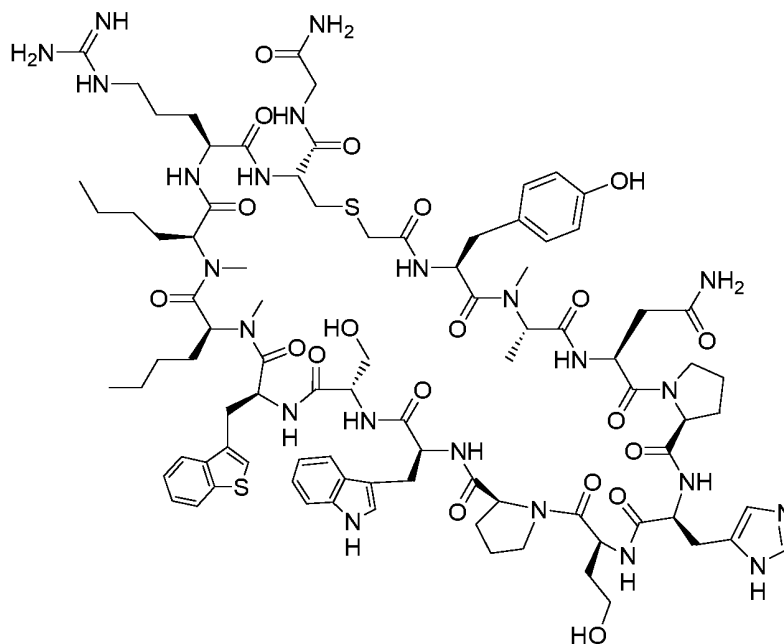
Соединение согласно примеру 9125

Неочищенное вещество согласно примеру 9125 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 942,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z 942,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9126



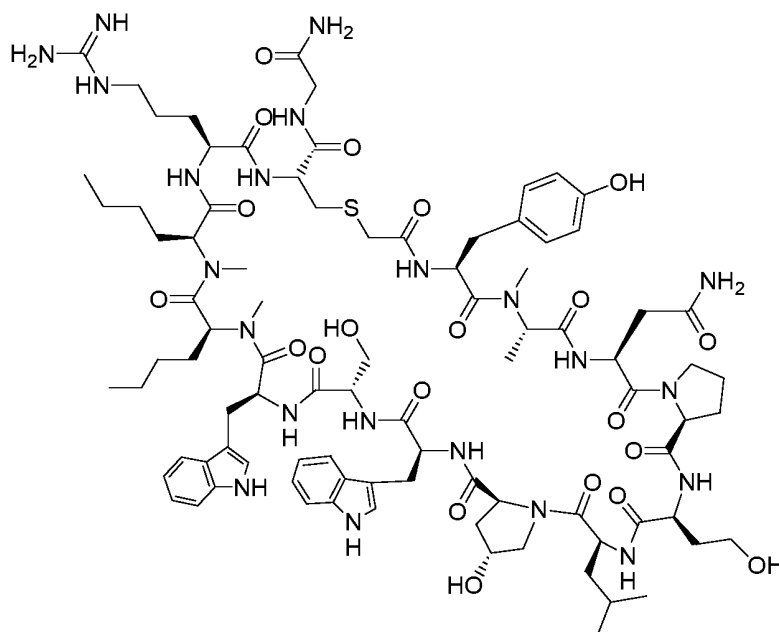
Соединение согласно примеру 9126

Неочищенное вещество согласно примеру 9126 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 950,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 950,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9127



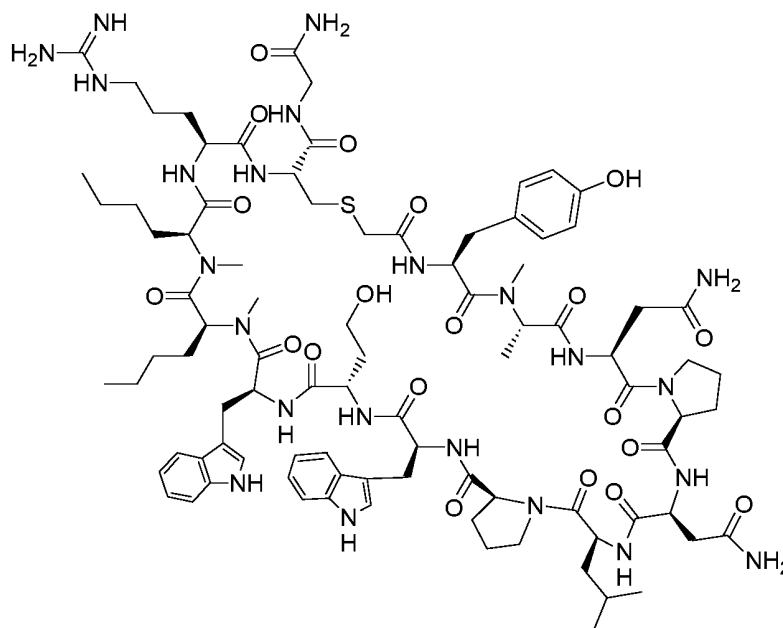
Соединение согласно примеру 9127

Неочищенное вещество согласно примеру 9127 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 938,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 938,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9128



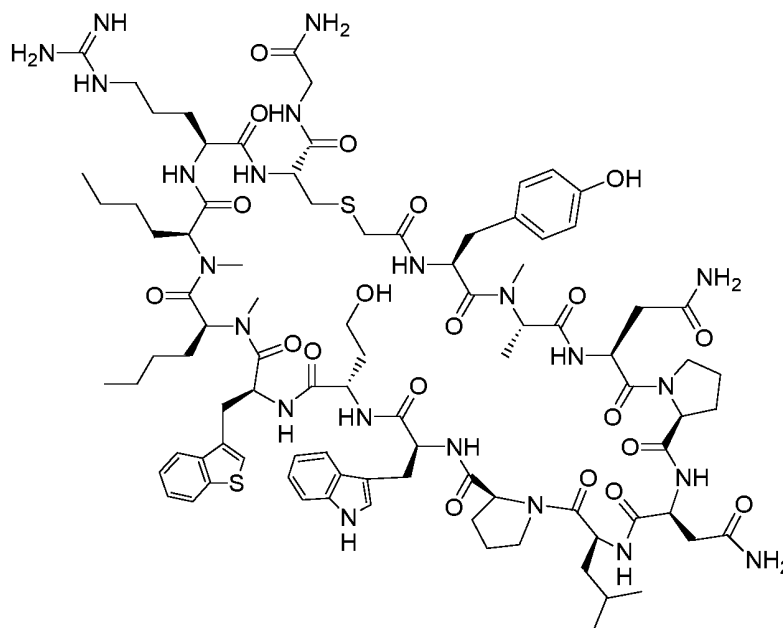
Соединение согласно примеру 9128

Неочищенное вещество согласно примеру 9128 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 941,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,59 мин; ESI-MS(+) m/z 941,8 (M+2H).

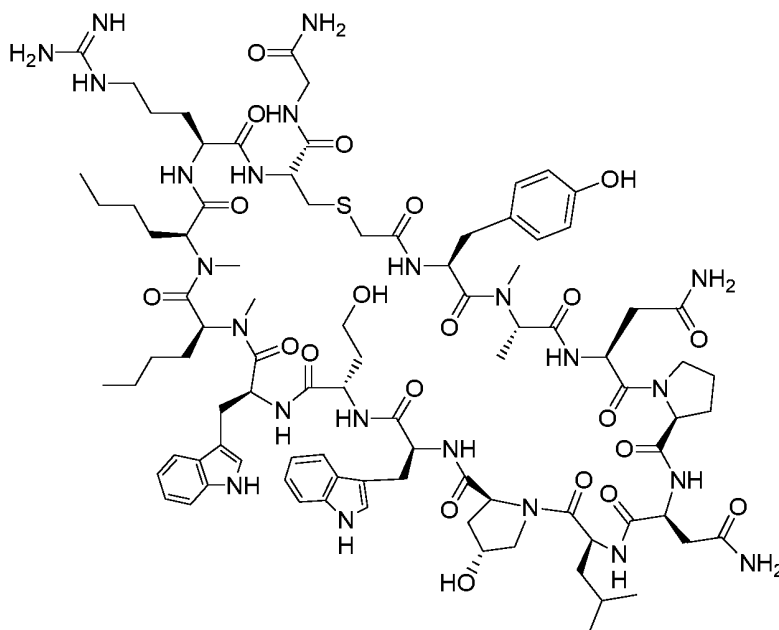
Получение соединения согласно примеру 9129



Соединение согласно примеру 9129

Неочищенное вещество согласно примеру 9129 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(-) m/z 949,9 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 952,1 (M+2H).

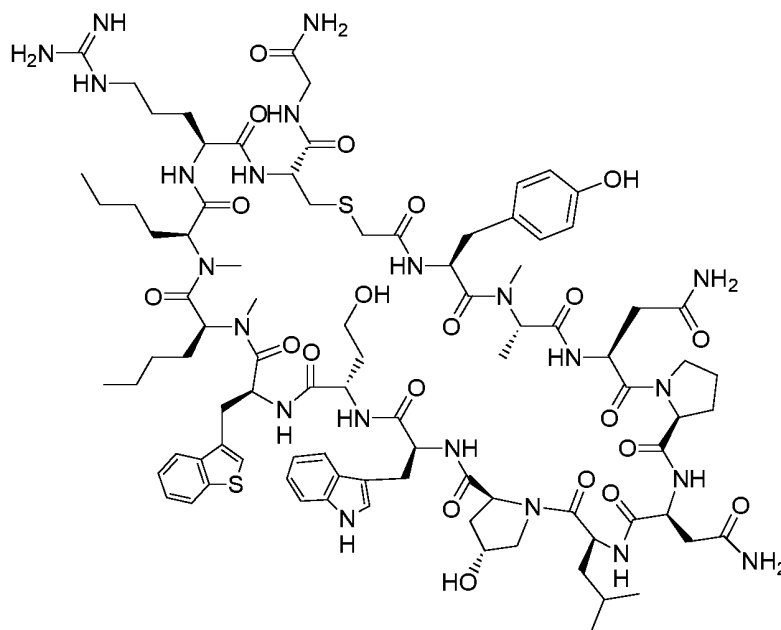
Получение соединения согласно примеру 9130



Соединение согласно примеру 9130

Неочищенное вещество согласно примеру 9130 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 951,7 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9131



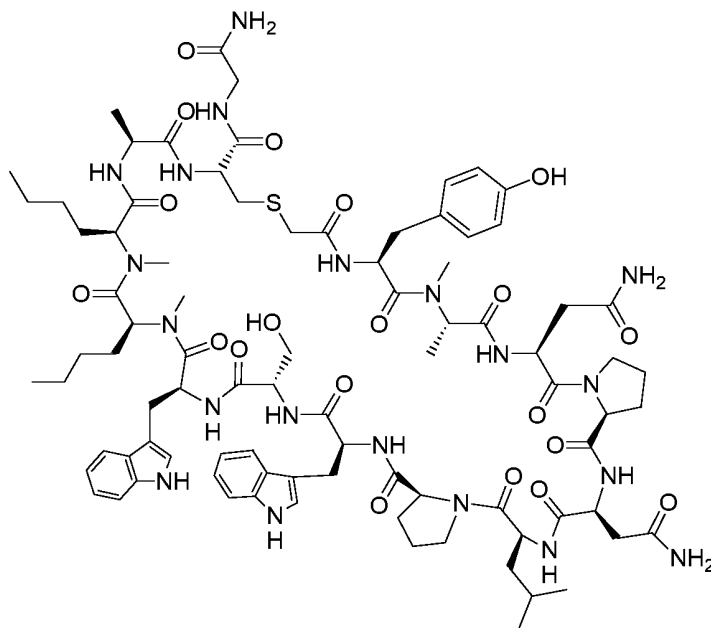
Соединение согласно примеру 9131

Неочищенное вещество согласно примеру 9131 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 960,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 960,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9132



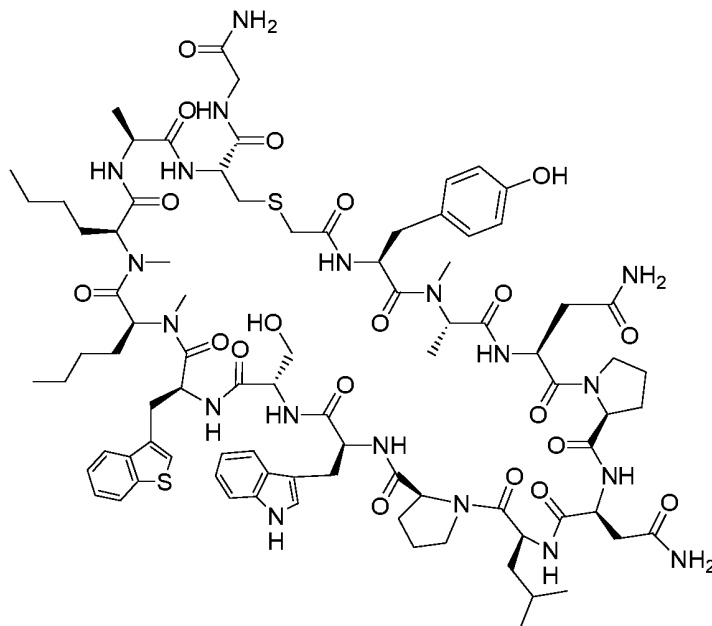
Соединение согласно примеру 9132

Неочищенное вещество согласно примеру 9132 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(-) m/z 892,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,67 мин; ESI-MS(+) m/z 894,1 (M+2H).

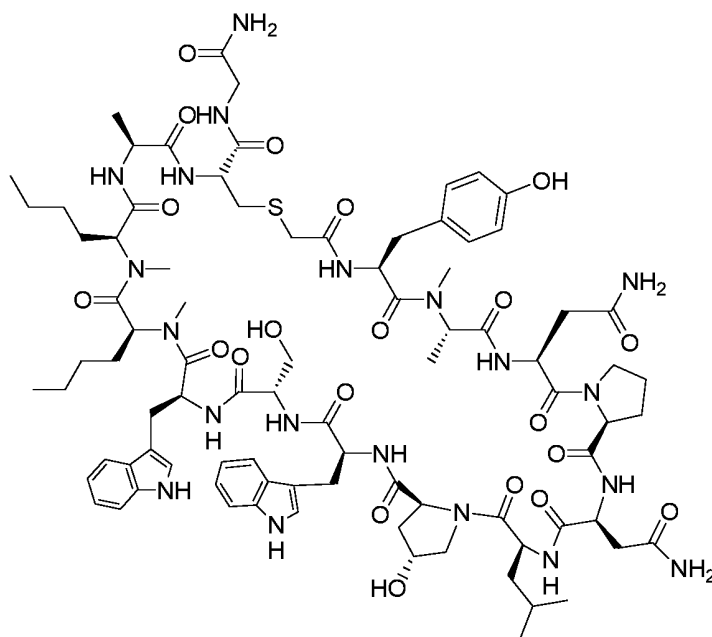
Получение соединения согласно примеру 9133



Соединение согласно примеру 9133

Неочищенное вещество согласно примеру 9133 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 902,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 902,6 (M+2H).

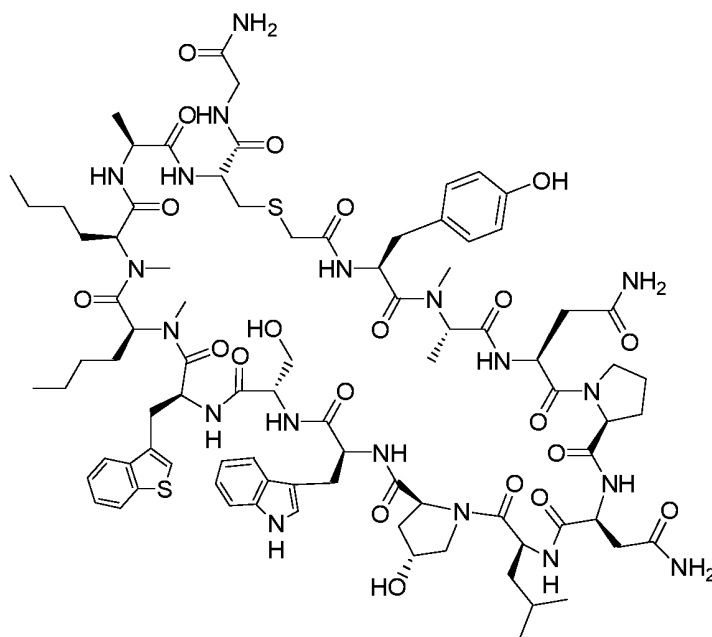
Получение соединения согласно примеру 9134



Соединение согласно примеру 9134

Неочищенное вещество согласно примеру 9134 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 902,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 902,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9135



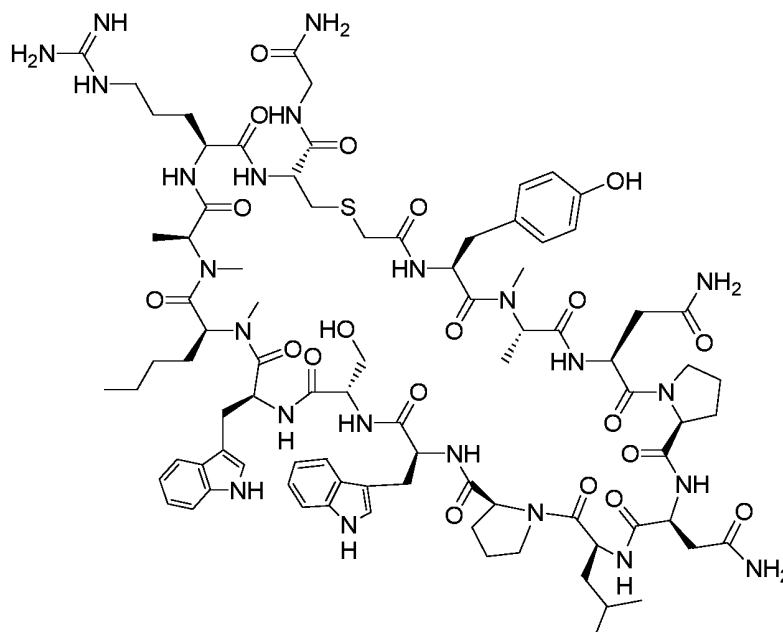
Соединение согласно примеру 9135

Неочищенное вещество согласно примеру 9135 подвергали одностадийной процедуре очистки соединения для очистки и анализа. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 910,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 910,6 (M+2H).

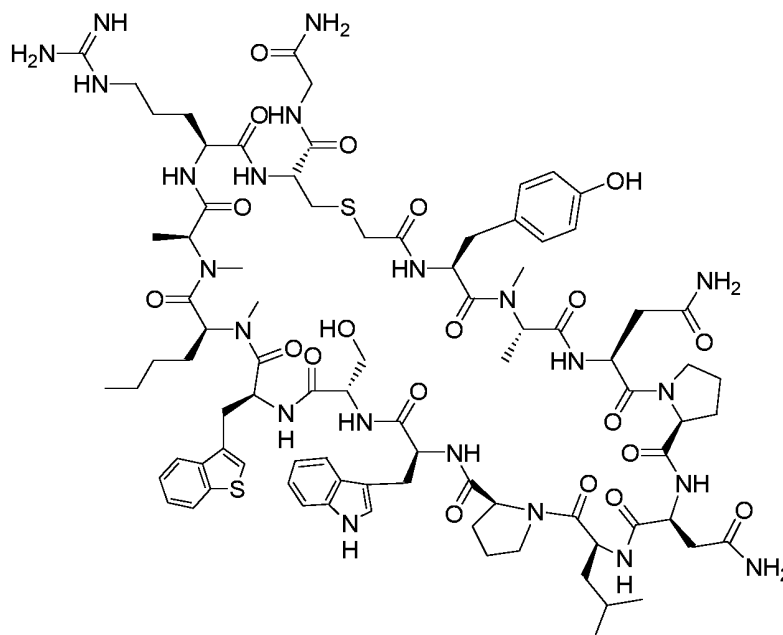
Получение соединения согласно примеру 9136



Соединение согласно примеру 9136

Неочищенное вещество согласно примеру 9136 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 915,7 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 915,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9137



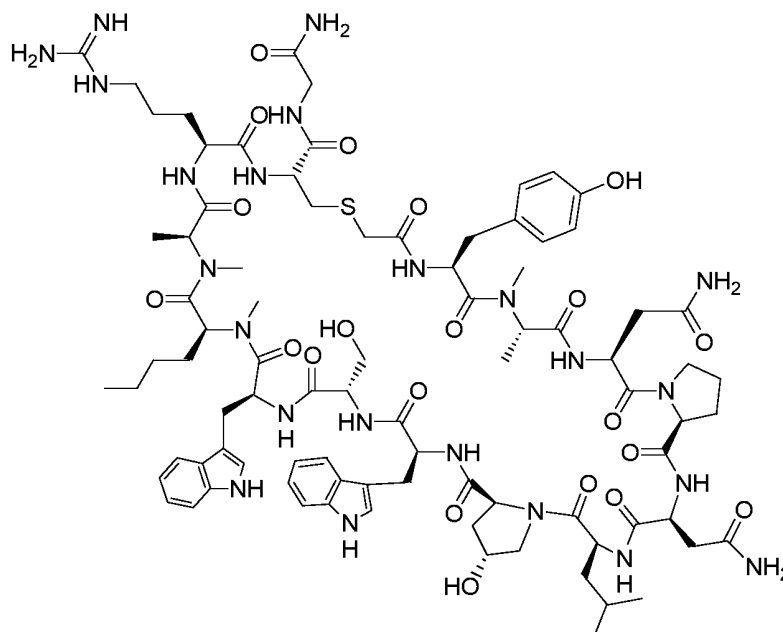
Соединение согласно примеру 9137

Неочищенное вещество согласно примеру 9137 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 924,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 924,3 (M+2H).

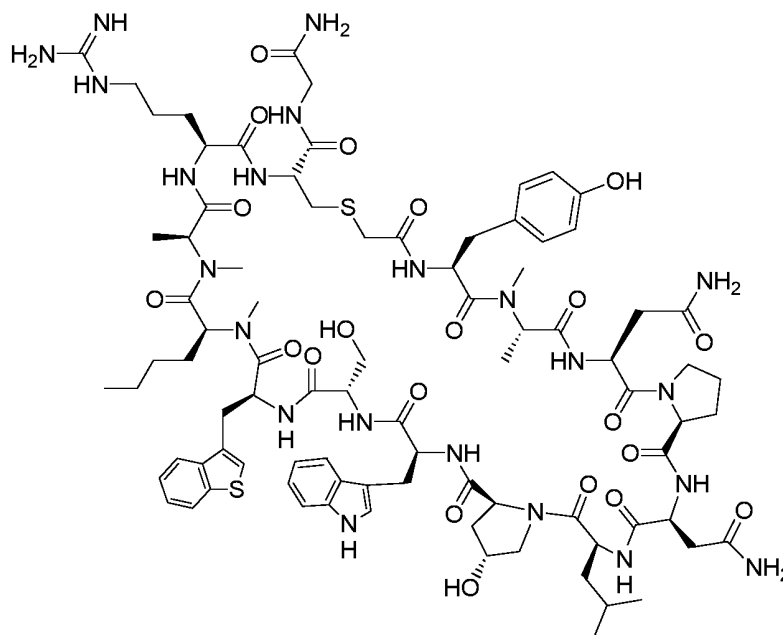
Получение соединения согласно примеру 9138



Соединение согласно примеру 9138

Неочищенное вещество согласно примеру 9138 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 924,1 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 924,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9139



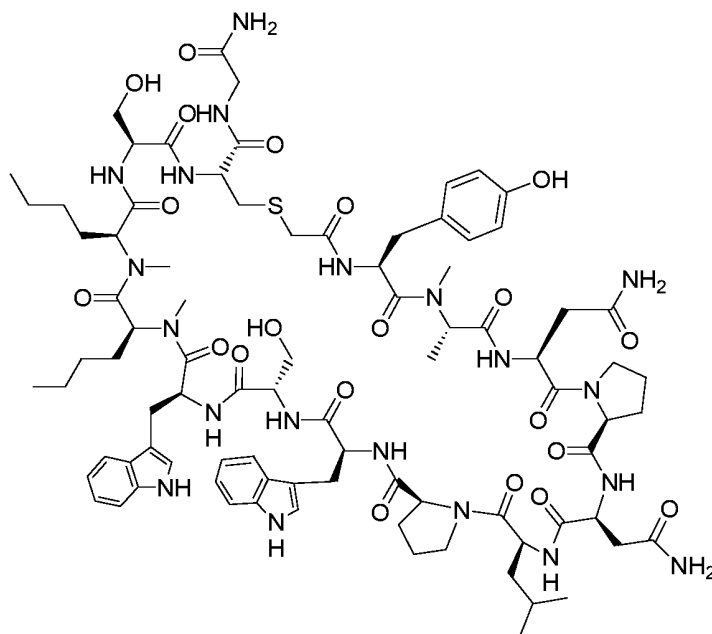
Соединение согласно примеру 9139

Неочищенное вещество согласно примеру 9139 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 932,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 932,2 (M+2H).

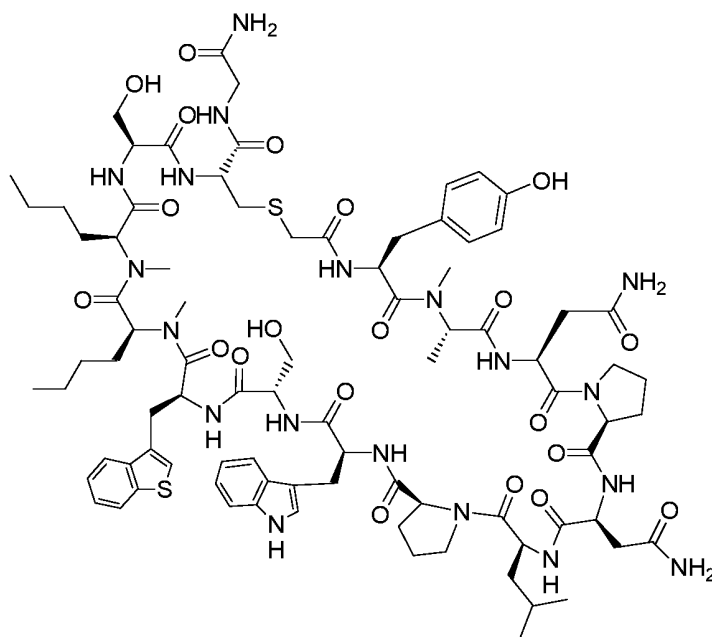
Получение соединения согласно примеру 9140



Соединение согласно примеру 9140

Неочищенное вещество согласно примеру 9140 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 902,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 902,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9141



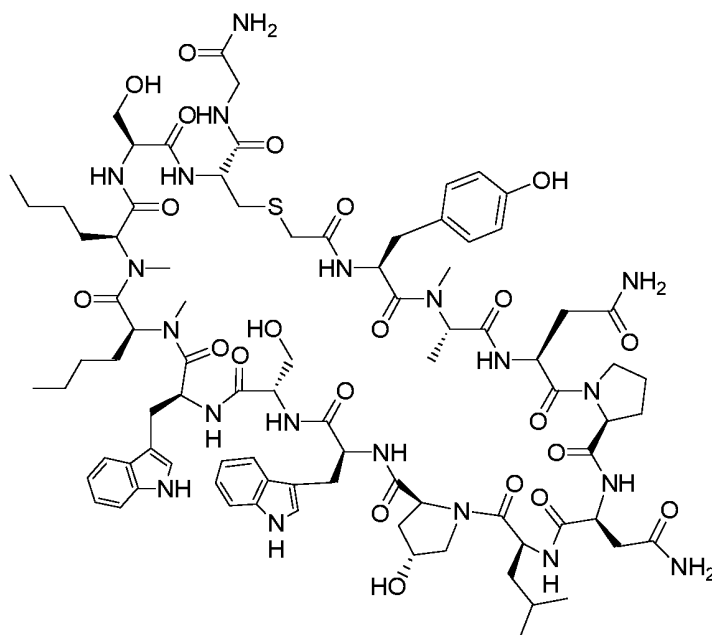
Соединение согласно примеру 9141

Неочищенное вещество согласно примеру 9141 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 910,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 910,6 (M+2H).

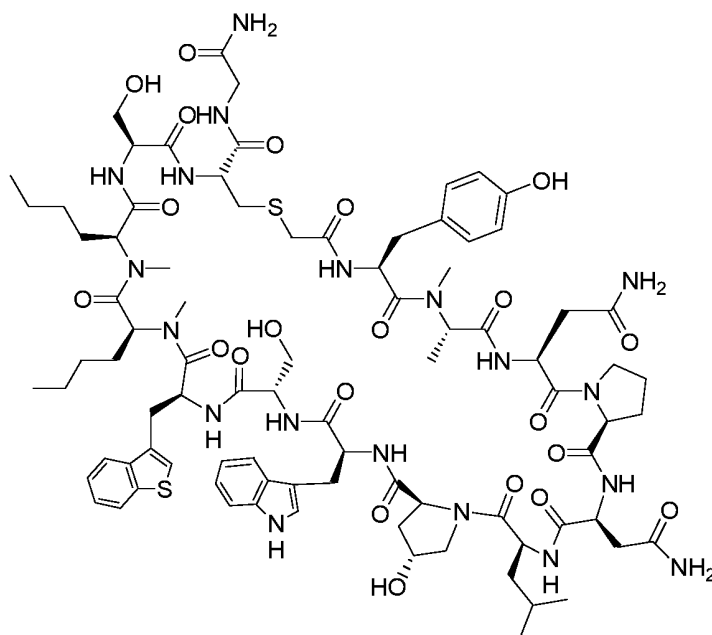
Получение соединения согласно примеру 9142



Соединение согласно примеру 9142

Неочищенное вещество согласно примеру 9142 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 910,1 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 910,0 (M+2H).

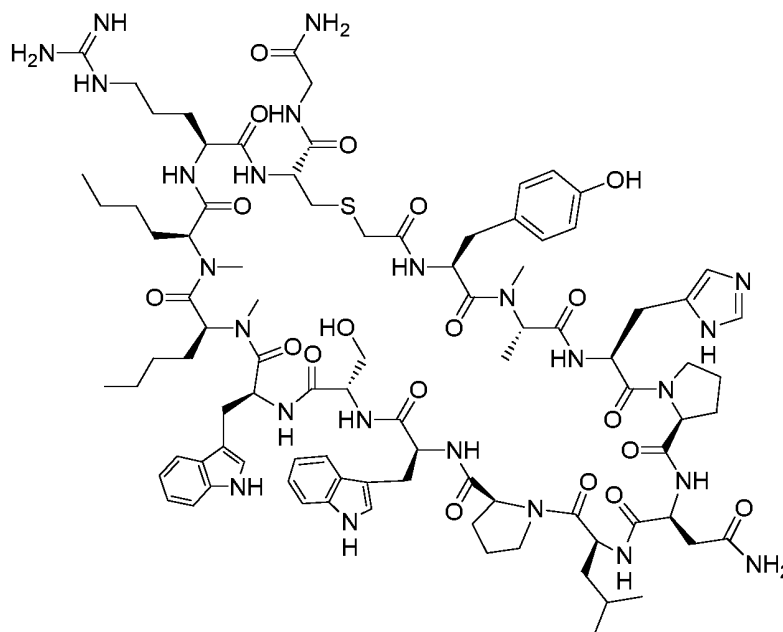
Получение соединения согласно примеру 9143



Соединение согласно примеру 9143

Неочищенное вещество согласно примеру 9143 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 918,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 918,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9144



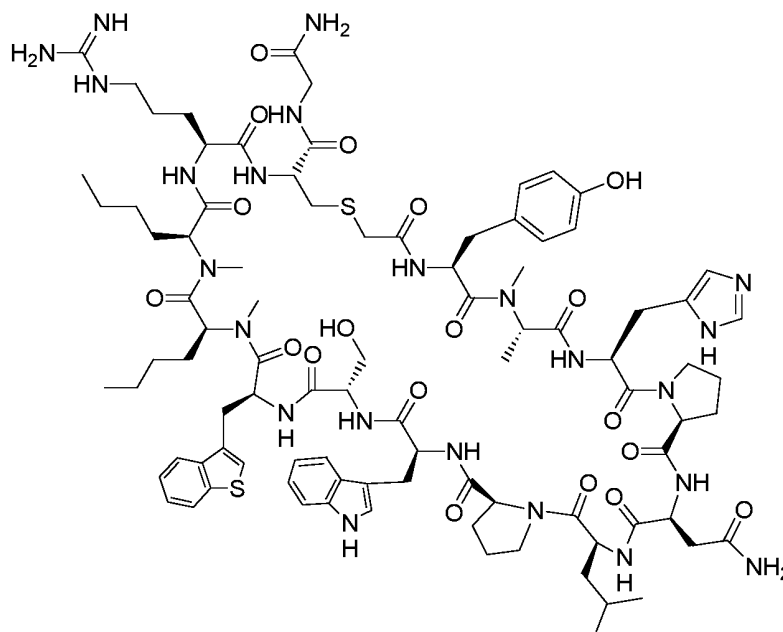
Соединение согласно примеру 9144

Неочищенное вещество согласно примеру 9144 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 948,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 948,2 (M+2H).

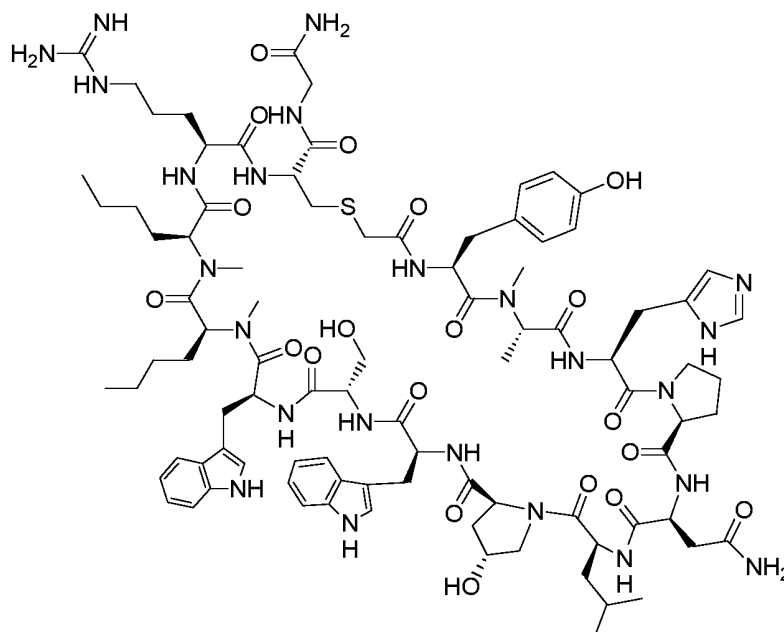
Получение соединения согласно примеру 9145



Соединение согласно примеру 9145

Неочищенное вещество согласно примеру 9145 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 956,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 956,6 (M+2H).

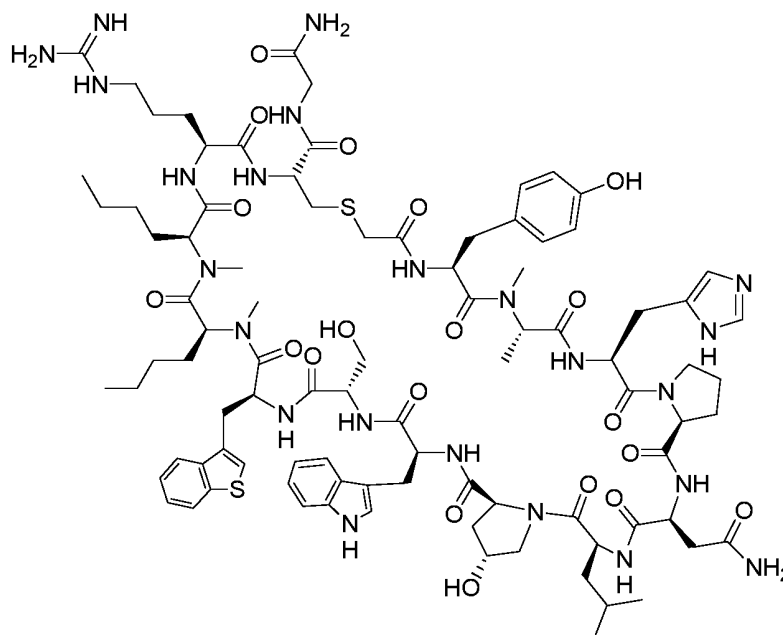
Получение соединения согласно примеру 9146



Соединение согласно примеру 9146

Неочищенное вещество согласно примеру 9146 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 956,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 956,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9147



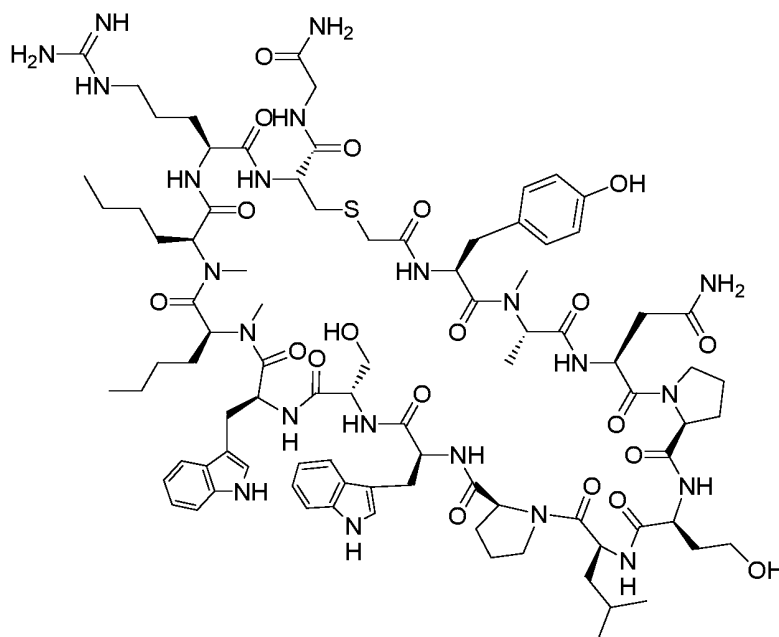
Соединение согласно примеру 9147

Неочищенное вещество согласно примеру 9147 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 965,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 964,7 (M+2H).

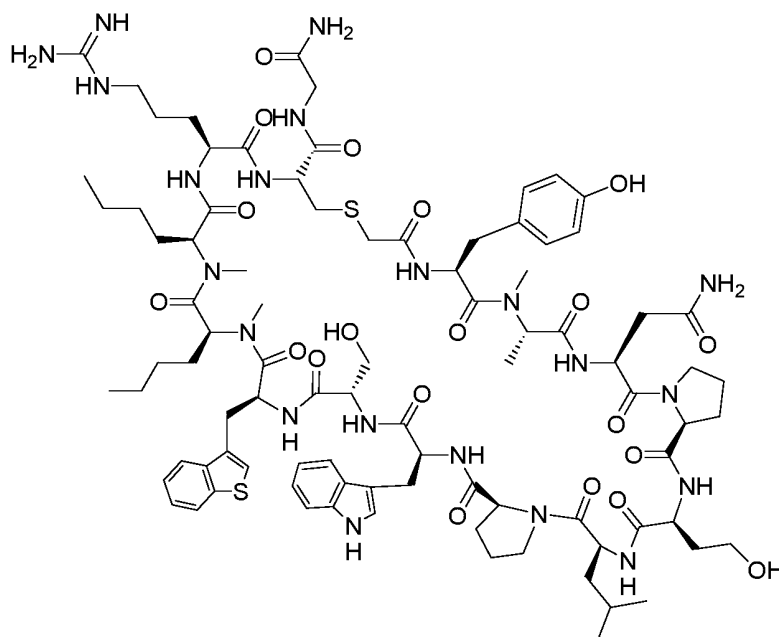
Получение соединения согласно примеру 9148



Соединение согласно примеру 9148

Неочищенное вещество согласно примеру 9148 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 931,2 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 931,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9149



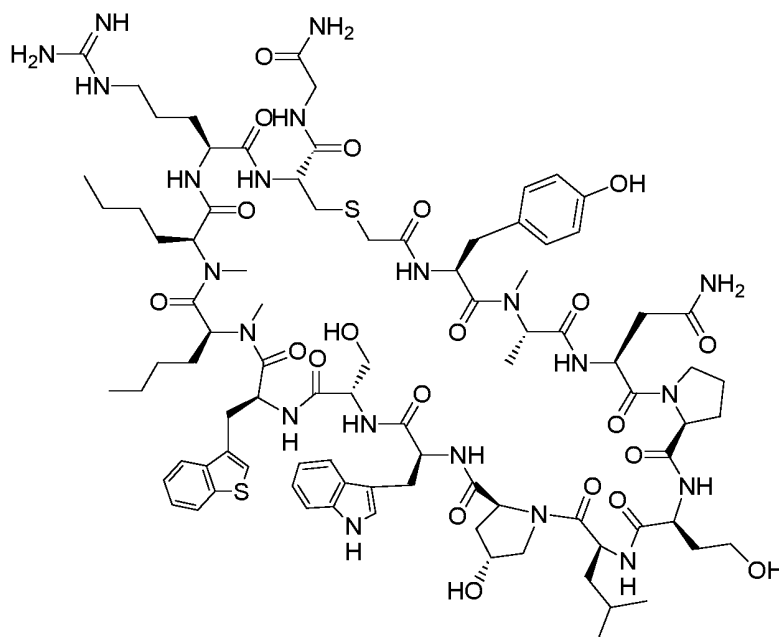
Соединение согласно примеру 9149

Неочищенное вещество согласно примеру 9149 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 939,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 939,1 (M+2H).

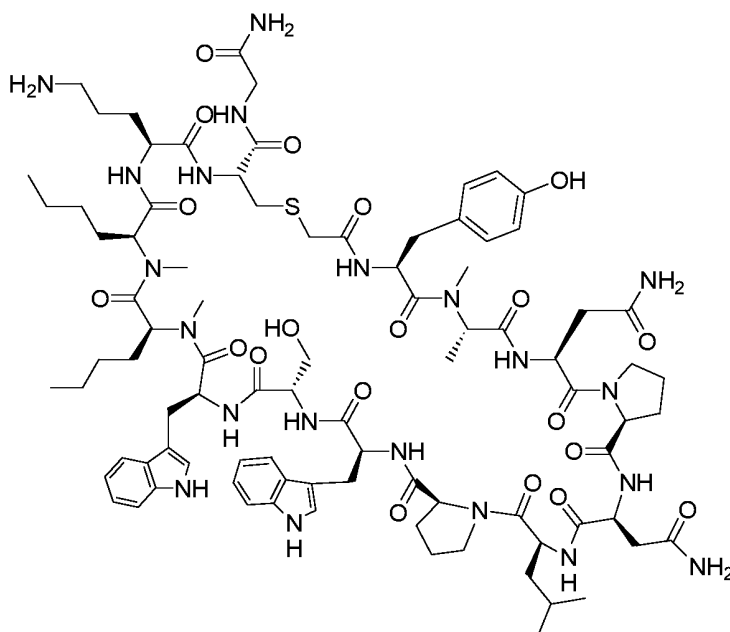
Получение соединения согласно примеру 9150



Соединение согласно примеру 9150

Неочищенное вещество согласно примеру 9150 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 946,6 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z 946,6 (M+2H).

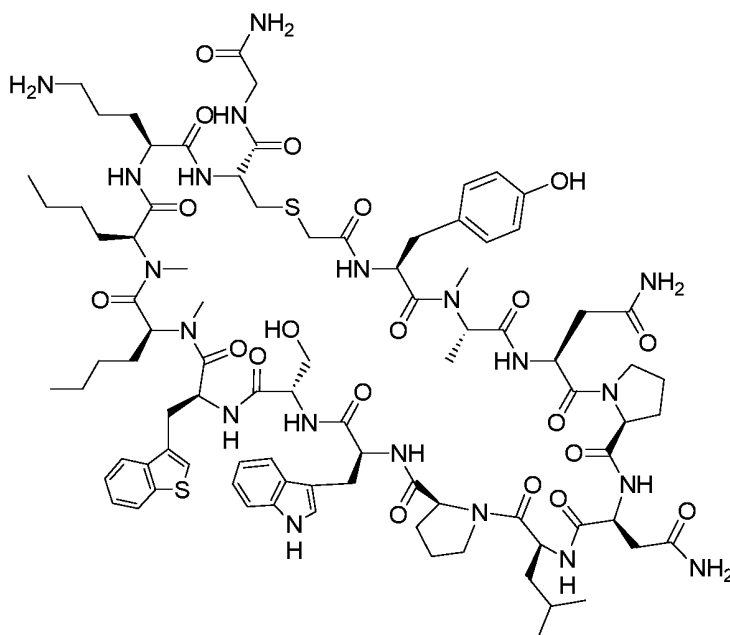
Получение соединения согласно примеру 9155



Соединение согласно примеру 9155

Неочищенное вещество согласно примеру 9155 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 915,8 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 916,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9156



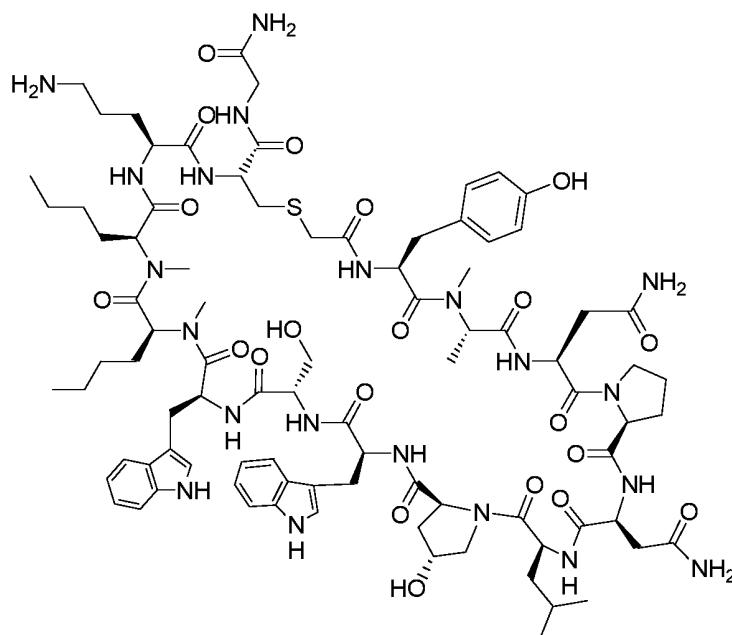
Соединение согласно примеру 9156

Неочищенное вещество согласно примеру 9156 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 922,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 924,0 (M+2H).

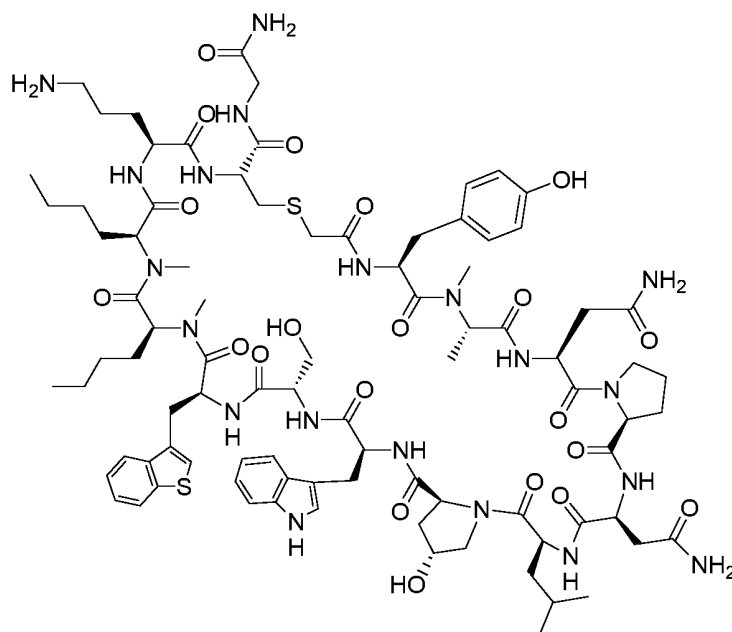
Получение соединения согласно примеру 9157



Соединение согласно примеру 9157

Неочищенное вещество согласно примеру 9157 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 923,8 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 923,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9158



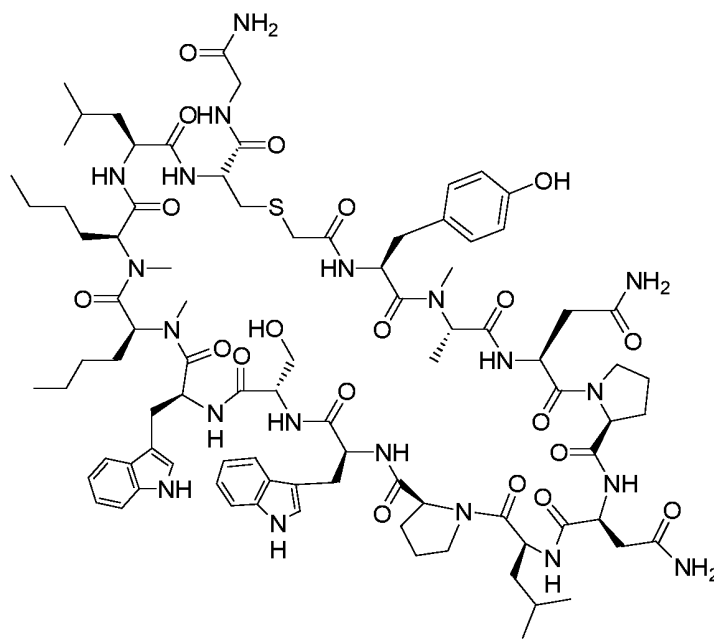
Соединение согласно примеру 9158

Неочищенное вещество согласно примеру 9158 подвергли одностадийной процедуре очистки соединения для очистки и анализа. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(+) m/z 932,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z 932,0 (M+2H).

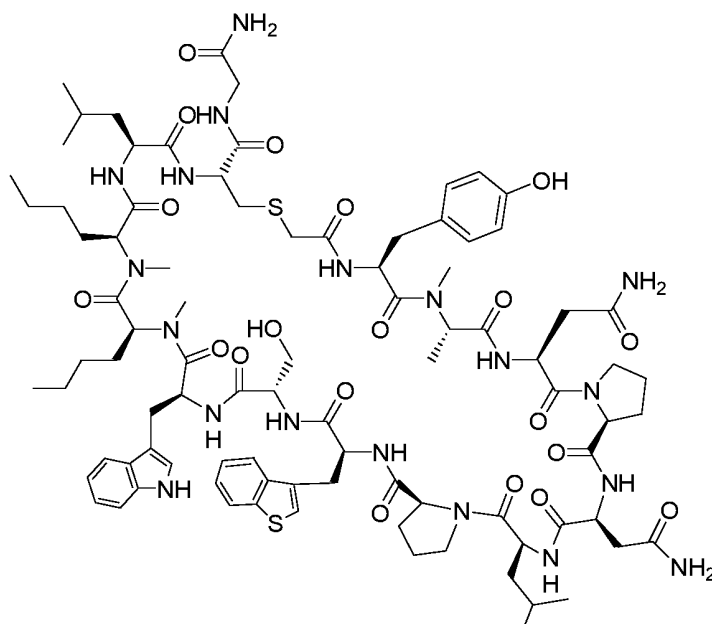
Получение соединения согласно примеру 9159



Соединение согласно примеру 9159

Неочищенное вещество согласно примеру 9159 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 913,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z 915,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9160

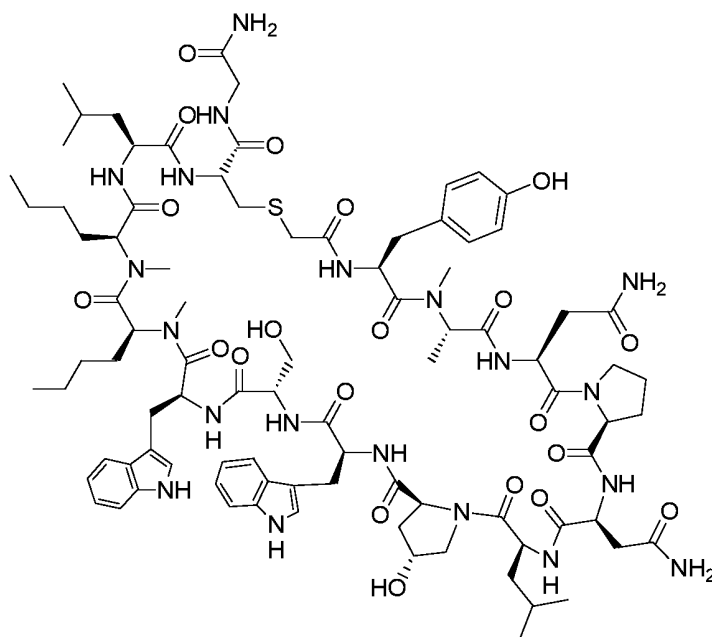


Неочищенное вещество согласно примеру 9160 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 923,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,04 мин; ESI-MS(+) m/z 923,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9161



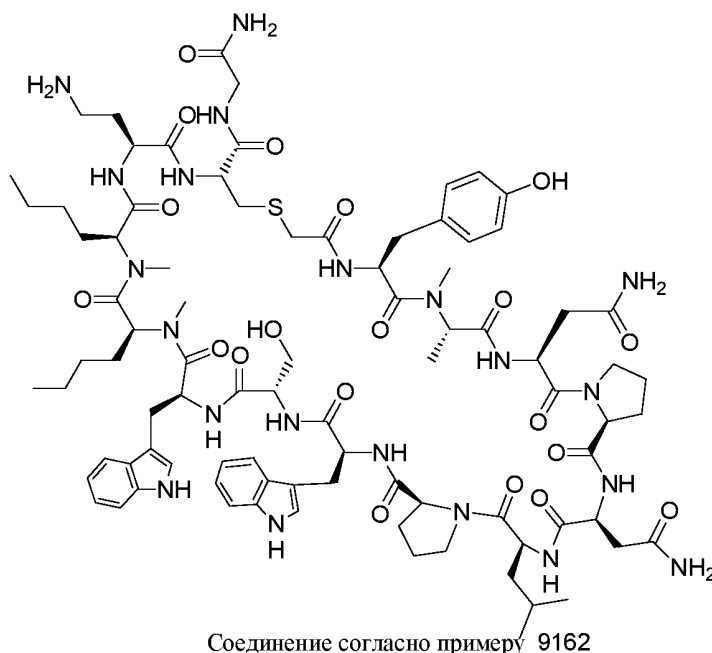
Соединение согласно примеру 9161

Неочищенное вещество согласно примеру 9161 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 923,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 923,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9162

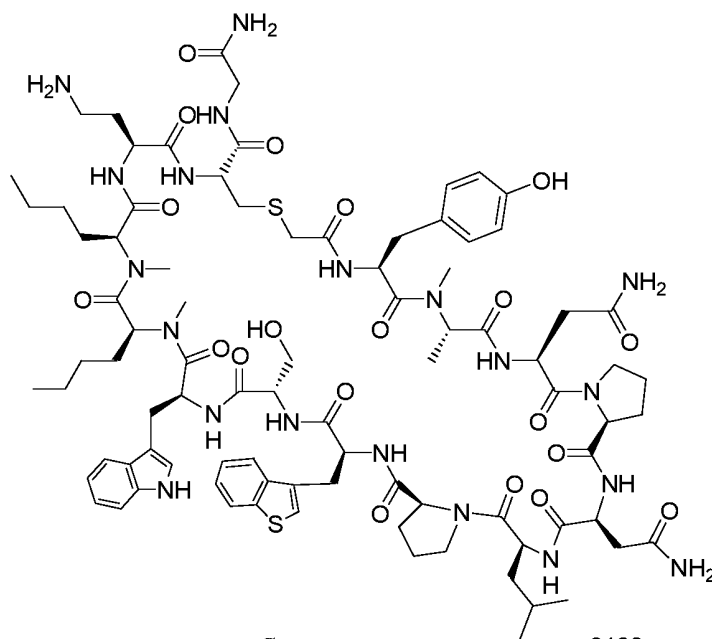


Неочищенное вещество согласно примеру 9162 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 908,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 908,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9163

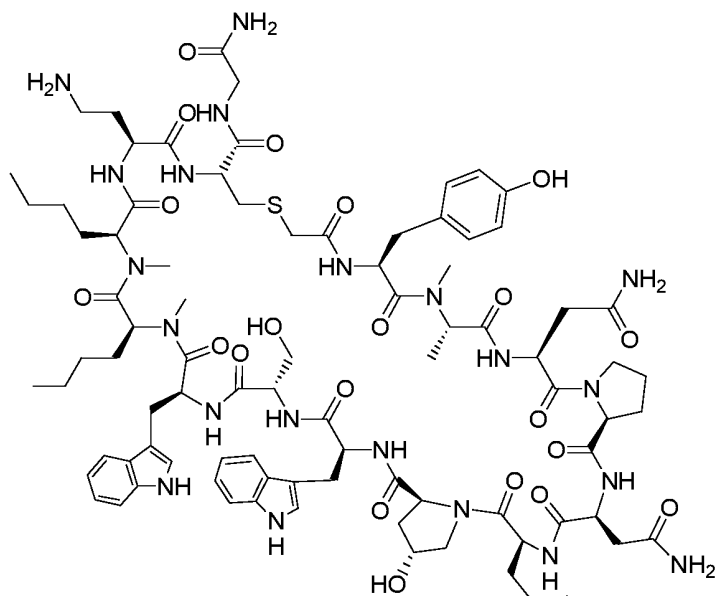


Неочищенное вещество согласно примеру 9163 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 917,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 917,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9164



Соединение согласно примеру 9164

Неочищенное вещество согласно примеру 9164 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин.

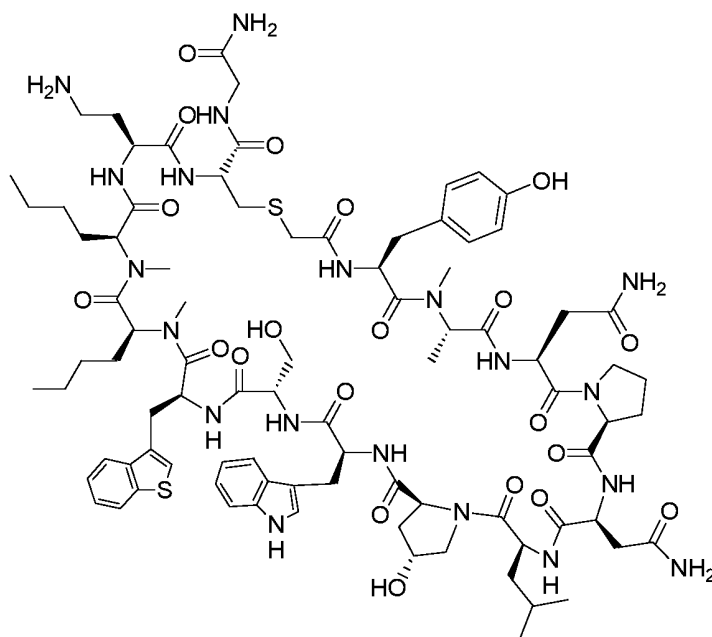
Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге.

Выход продукта составлял 21,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 916,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 916,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9165



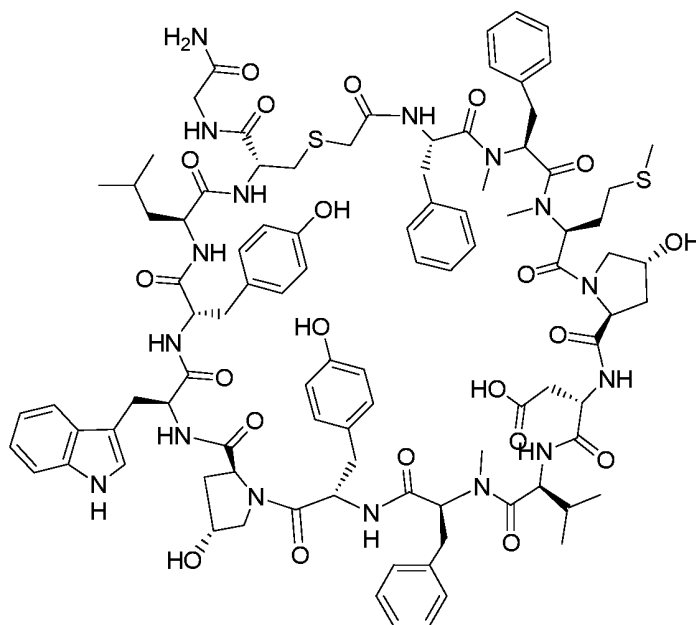
Соединение согласно примеру 9165

Неочищенное вещество согласно примеру 9165 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 925,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 925,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9166



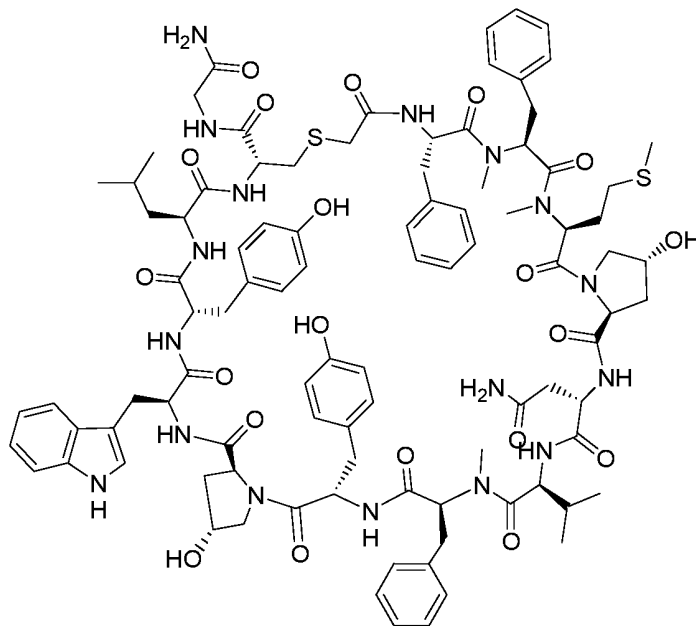
Соединение согласно примеру 9166

Неочищенное вещество согласно примеру 9166 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 950,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 949,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9167



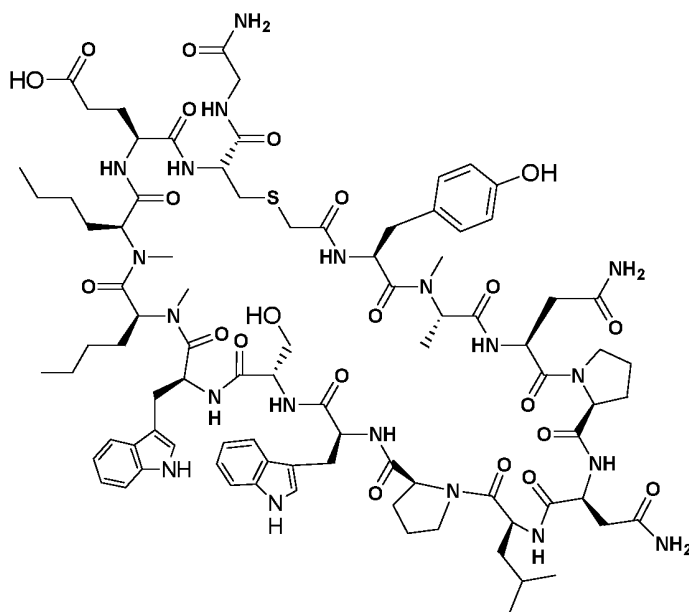
Соединение согласно примеру 9167

Неочищенное вещество согласно примеру 9167 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 949,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 950,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9168



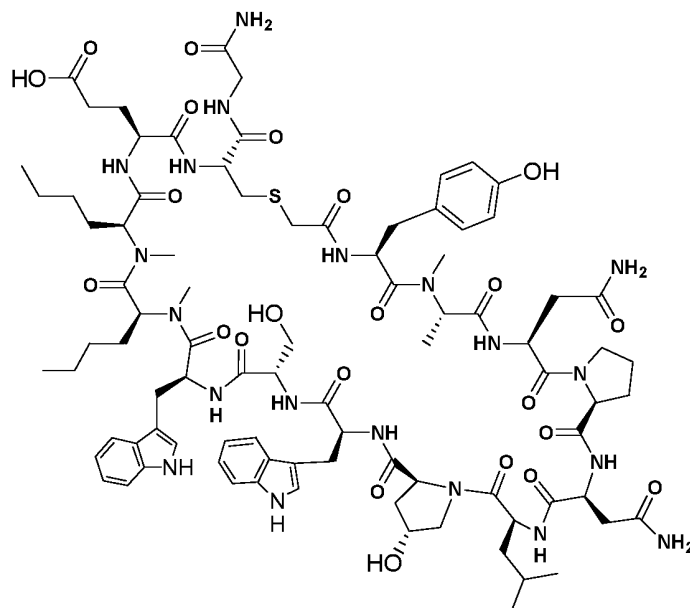
Соединение согласно примеру 9168

Неочищенное вещество согласно примеру 9168 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 922,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 923,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9169

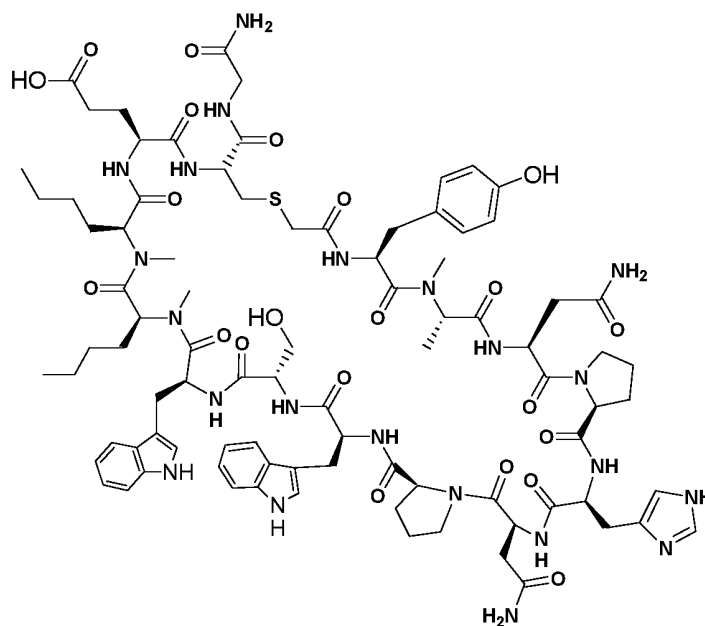


Соединение согласно примеру 9169

Неочищенное вещество согласно примеру 9169 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 930,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 930,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9170



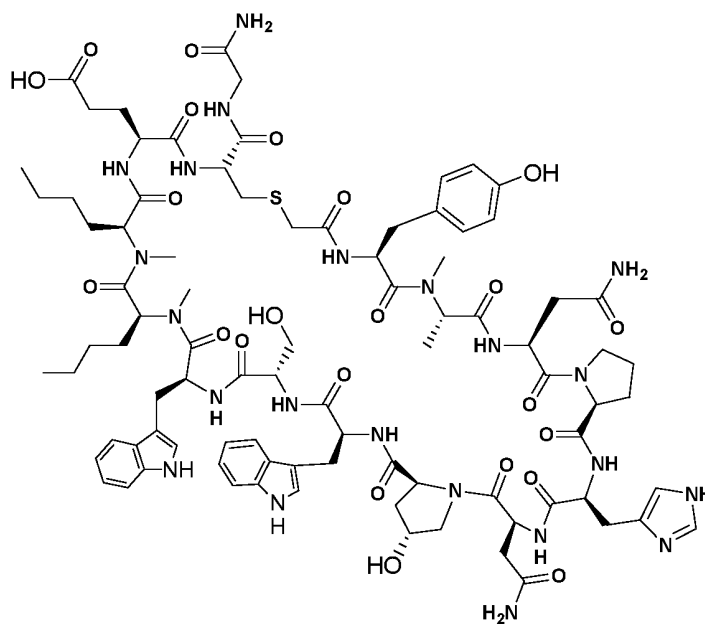
Соединение согласно примеру 9170

Неочищенное вещество согласно примеру 9170 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 934,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 934,80 (M+2H).

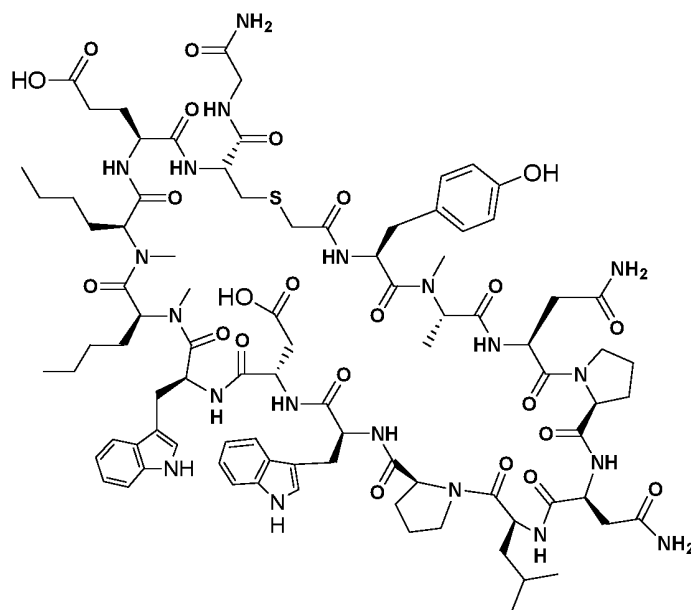
Получение соединения согласно примеру 9171



Соединение согласно примеру 9171

Неочищенное вещество согласно примеру 9171 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 942,85 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 942,95 (M+2H).

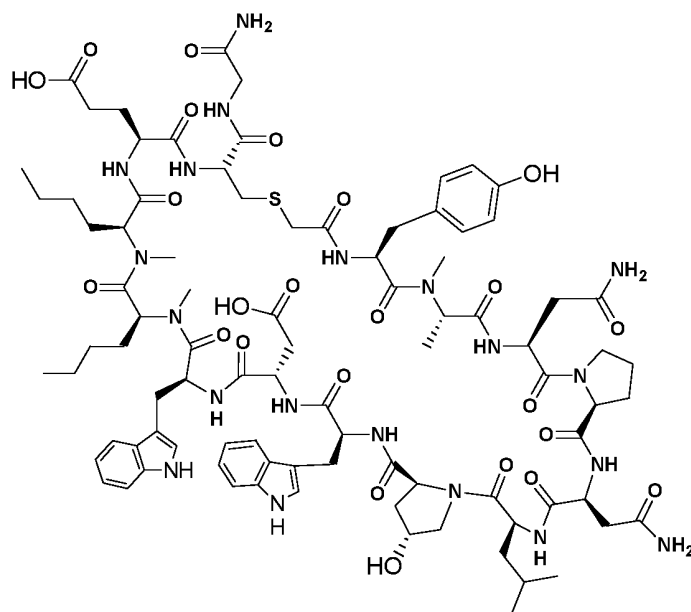
Получение соединения согласно примеру 9172



Соединение согласно примеру 9172

Неочищенное вещество согласно примеру 9172 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 936,60 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 936,80 (M+2H).

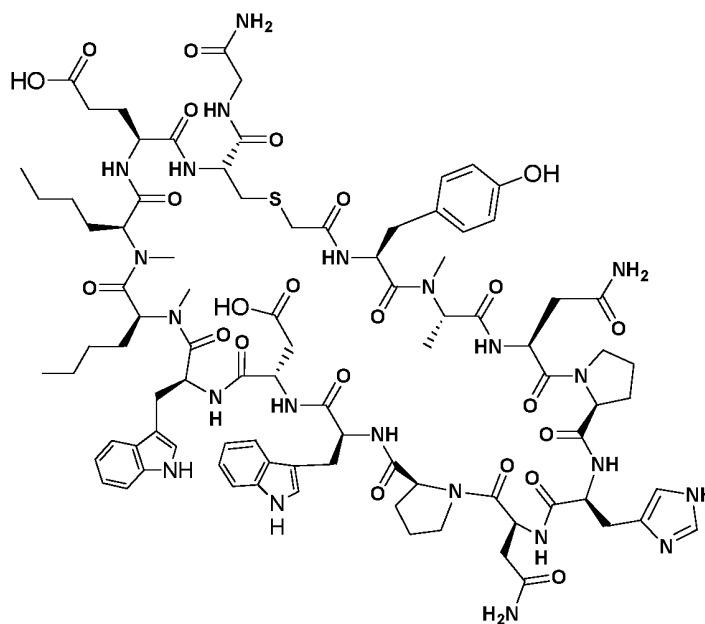
Получение соединения согласно примеру 9173



Соединение согласно примеру 9173

Неочищенное вещество согласно примеру 9173 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 944,60 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 944,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9174



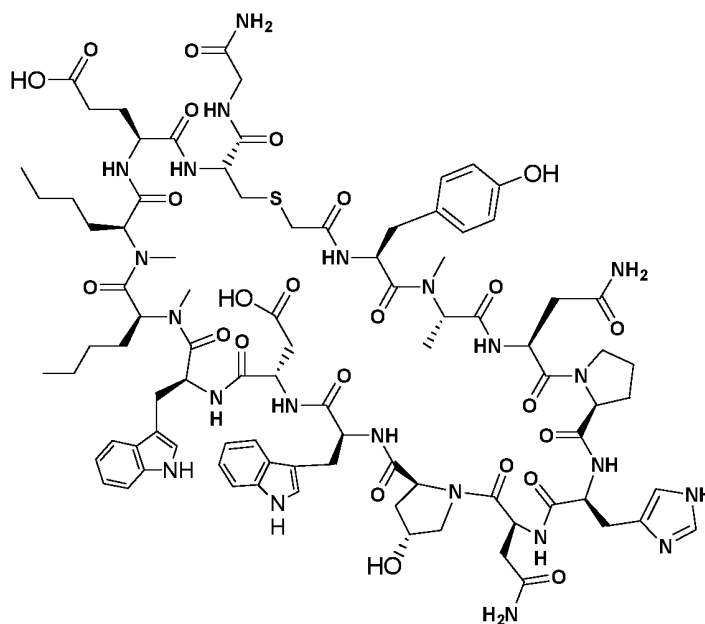
Соединение согласно примеру 9174

Неочищенное вещество согласно примеру 9174 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,26 мин; ESI-MS(+) m/z 948,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 948,30 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9175

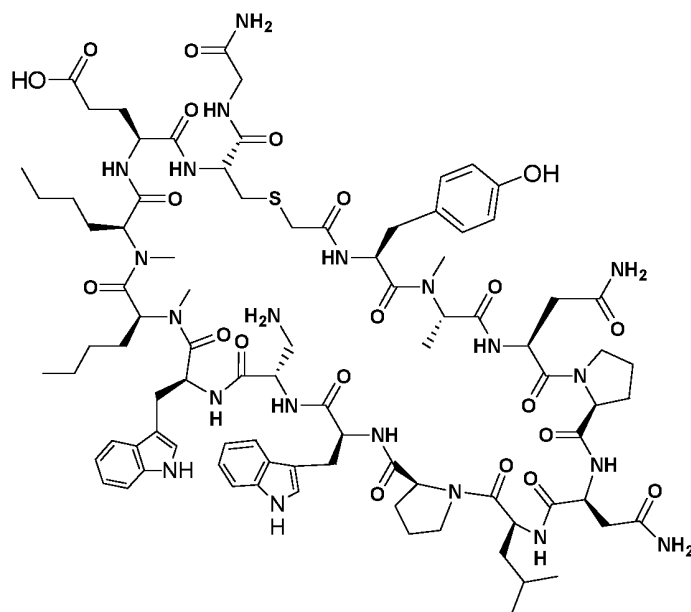


Неочищенное вещество согласно примеру 9175 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,22 мин; ESI-MS(+) m/z 956,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 956,70 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9176



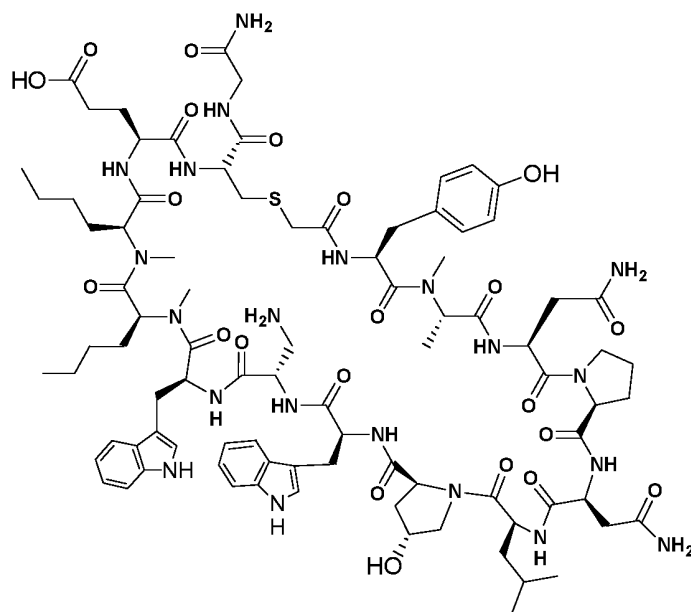
Соединение согласно примеру 9176

Неочищенное вещество согласно примеру 9176 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 922,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 922,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9177



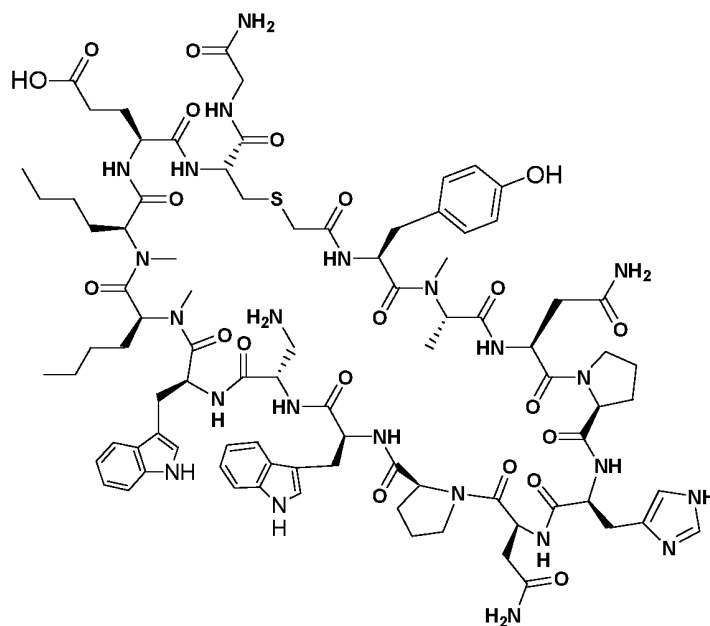
Соединение согласно примеру 9177

Неочищенное вещество согласно примеру 9177 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 930,05 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 930,05 (M+2H).

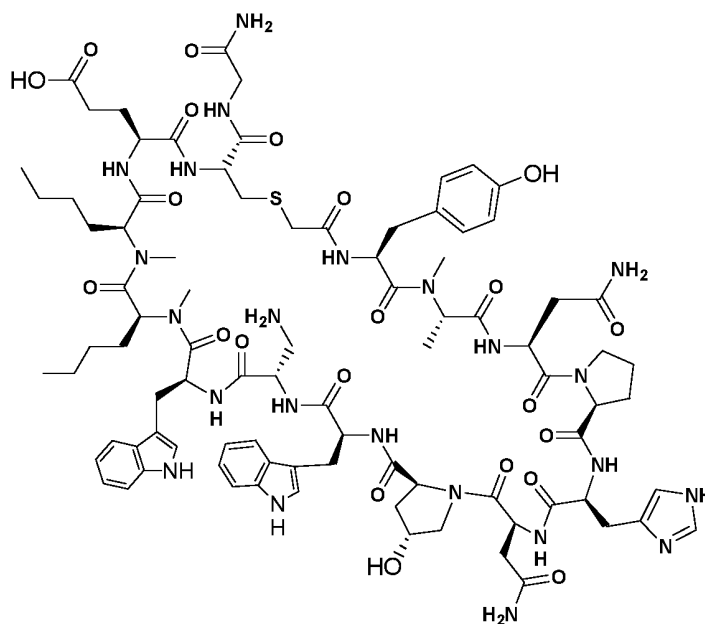
Получение соединения согласно примеру 9178



Соединение согласно примеру 9178

Неочищенное вещество согласно примеру 9178 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 934,15 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 934,20 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9179



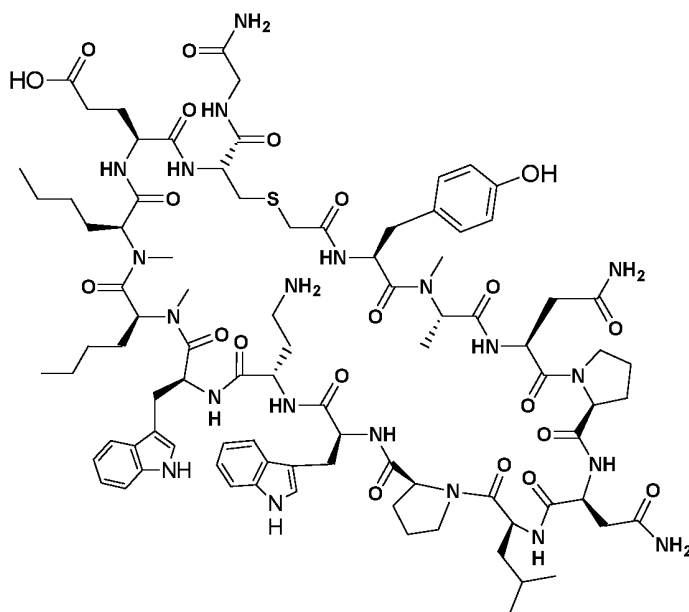
Соединение согласно примеру 9179

Неочищенное вещество согласно примеру 9179 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 942,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 942,05 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9180



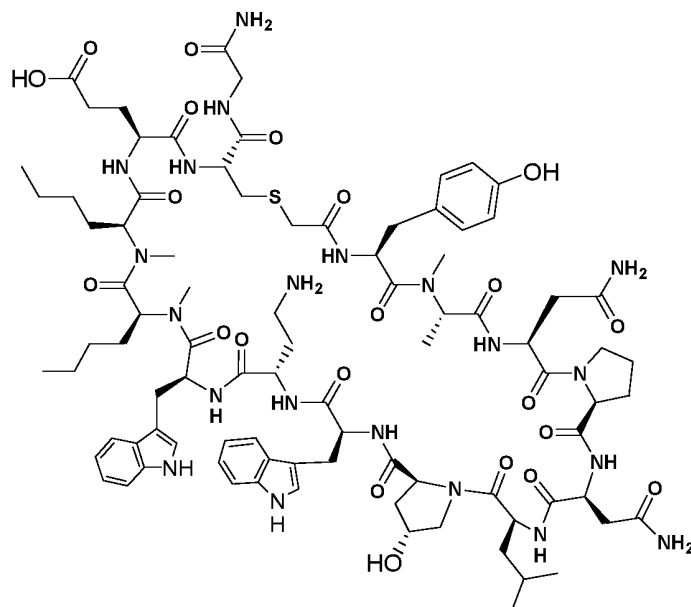
Соединение согласно примеру 9180

Неочищенное вещество согласно примеру 9180 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 929,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 929,25 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9181



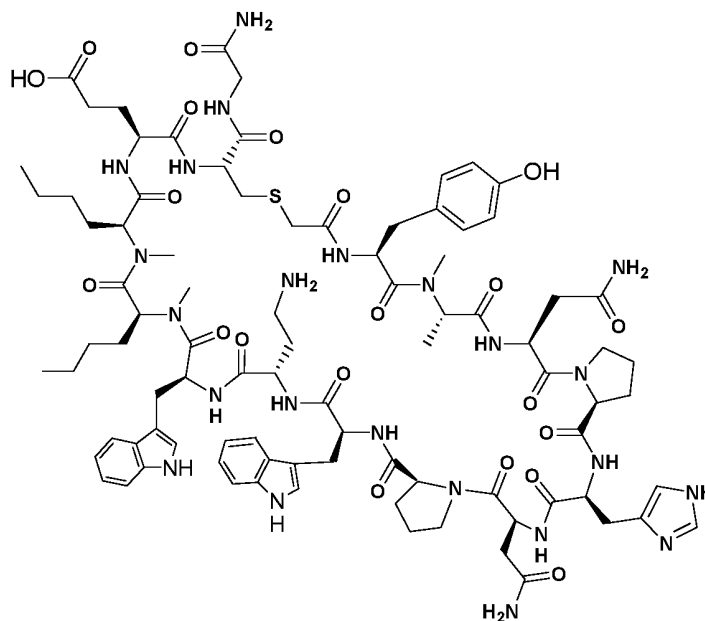
Соединение согласно примеру 9181

Неочищенное вещество согласно примеру 9181 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 937,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 937,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9182



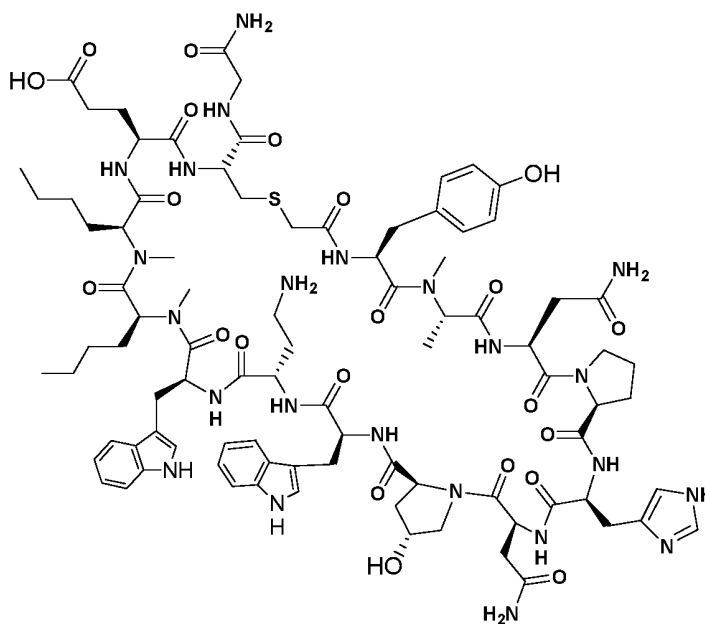
Соединение согласно примеру 9182

Неочищенное вещество согласно примеру 9182 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 941,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 941,40 (M+2H).

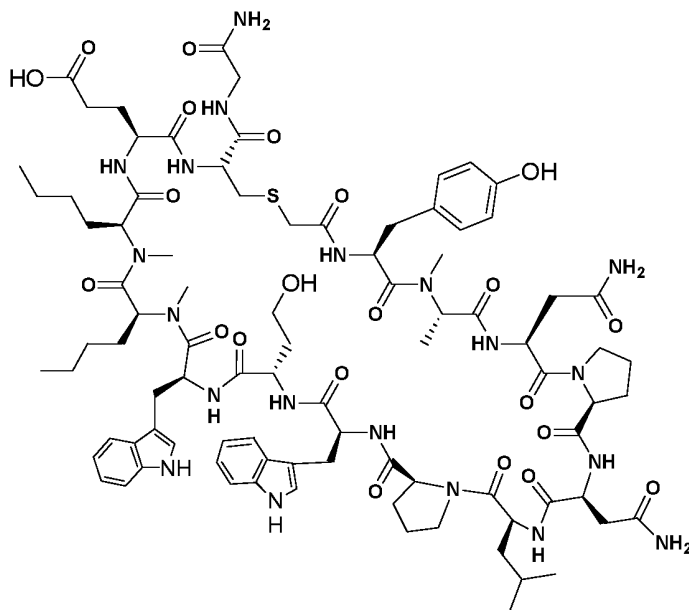
Получение соединения согласно примеру 9183



Соединение согласно примеру 9183

Неочищенное вещество согласно примеру 9183 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 949,35 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 949,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9184



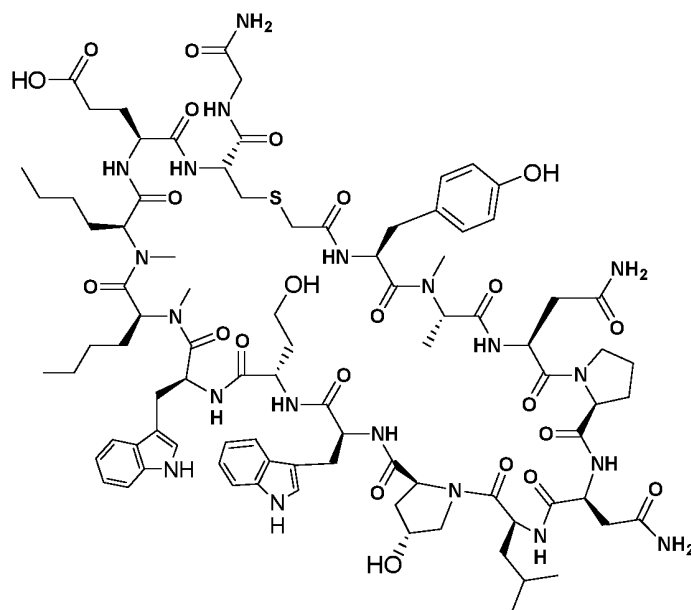
Соединение согласно примеру 9184

Неочищенное вещество согласно примеру 9184 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 929,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z 929,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9185



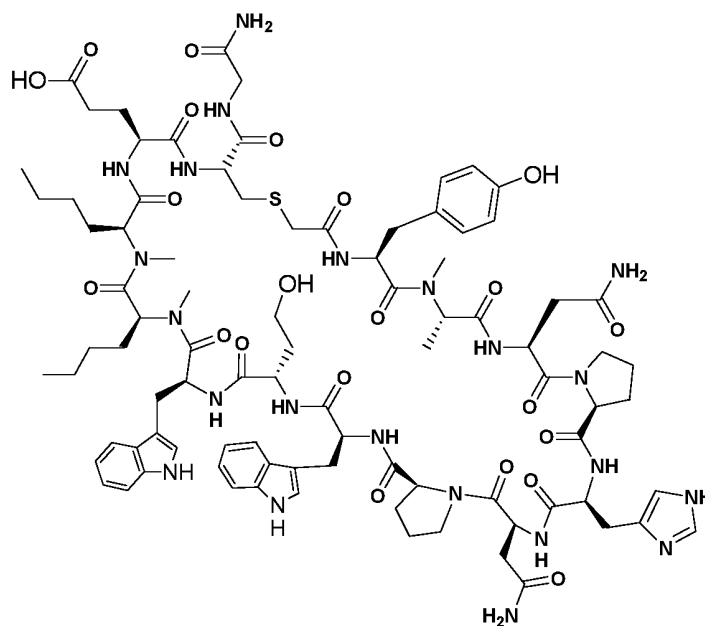
Соединение согласно примеру 9185

Неочищенное вещество согласно примеру 9185 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 937,85 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 937,90 (M+2H).

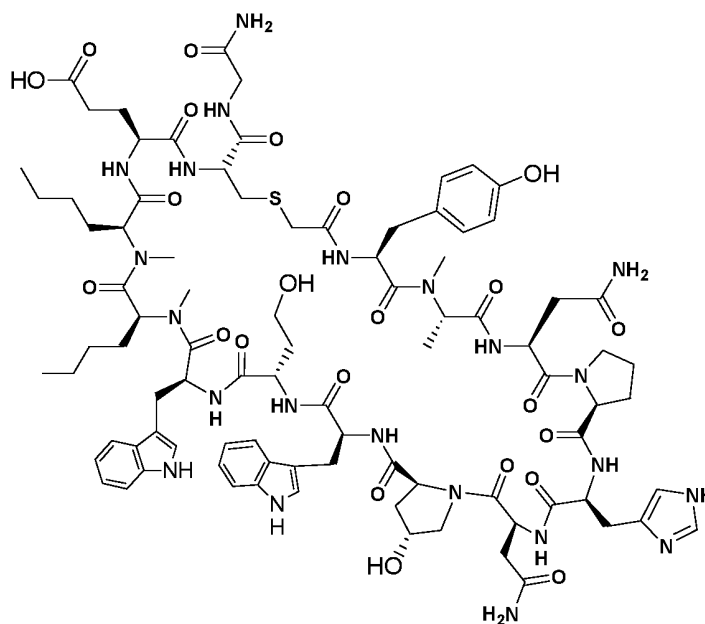
Получение соединения согласно примеру 9186



Соединение согласно примеру 9186

Неочищенное вещество согласно примеру 9186 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 941,65 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 941,65 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9187



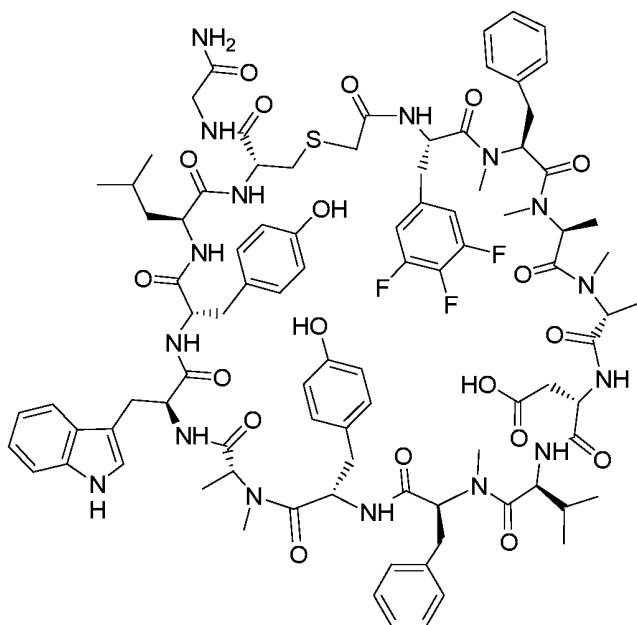
Соединение согласно примеру 9187

Неочищенное вещество согласно примеру 9187 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 949,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 949,65 (M+2H).

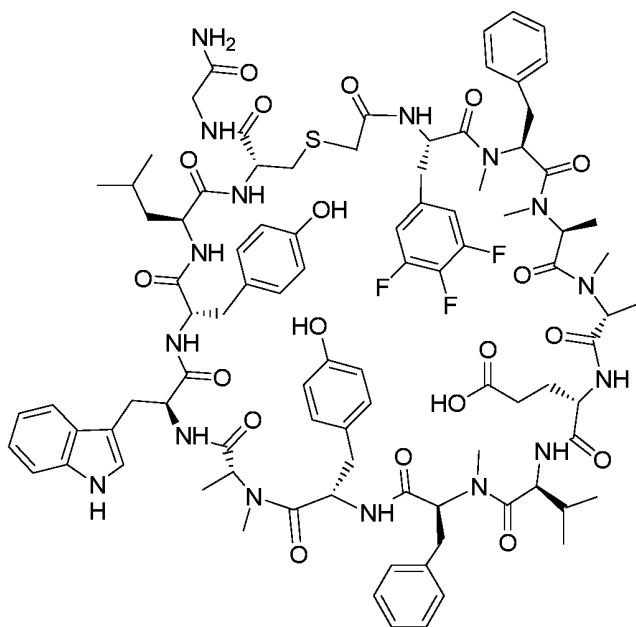
Получение соединения согласно примеру 9188



Соединение согласно примеру 9188

Неочищенное вещество согласно примеру 9188 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,10 мин; ESI-MS(+) m/z 919,8 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 919,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9189



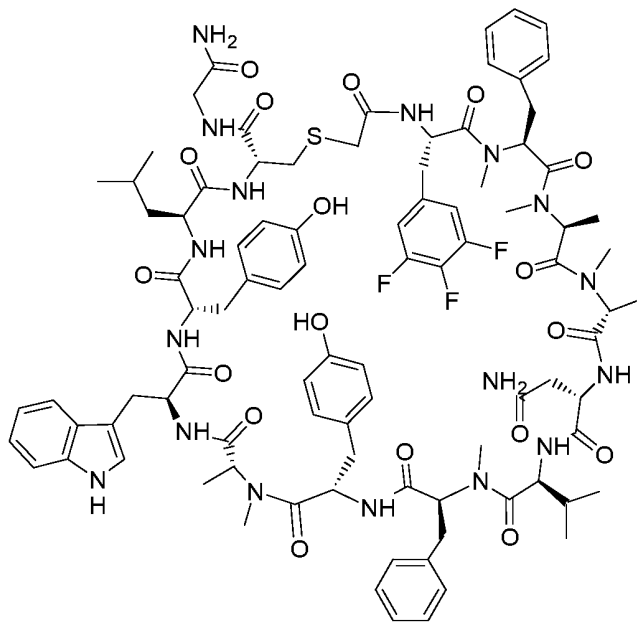
Соединение согласно примеру 9189

Неочищенное вещество согласно примеру 9189 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,07 мин; ESI-MS(+) m/z 925,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 926,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9190



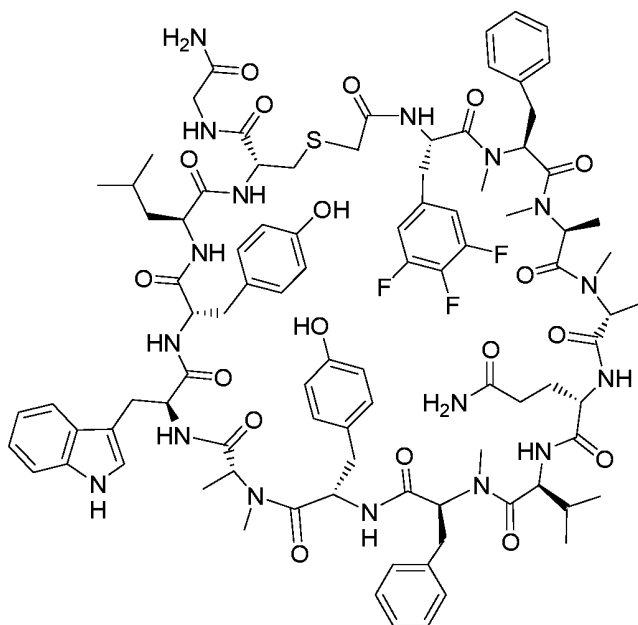
Соединение согласно примеру 9190

Неочищенное вещество согласно примеру 9190 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 10

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,13 мин; ESI-MS(+) m/z 918,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 918,5 (M+2H).

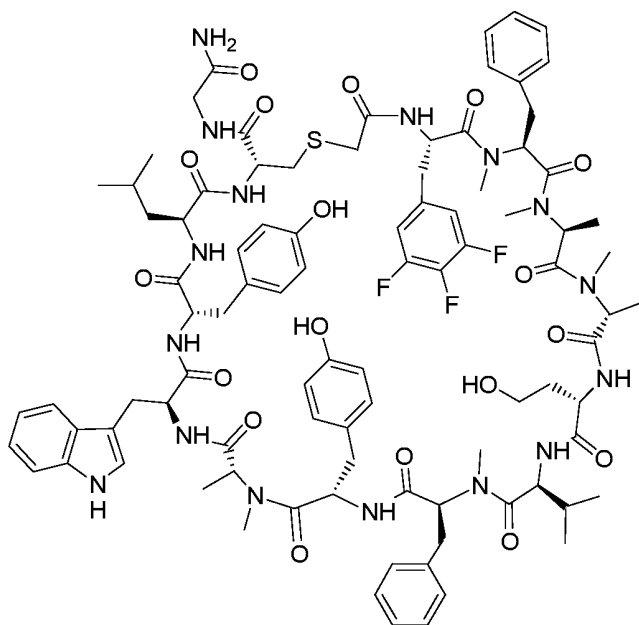
Получение соединения согласно примеру 9191



Соединение согласно примеру 9191

Неочищенное вещество согласно примеру 9191 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 923,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 923,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9192



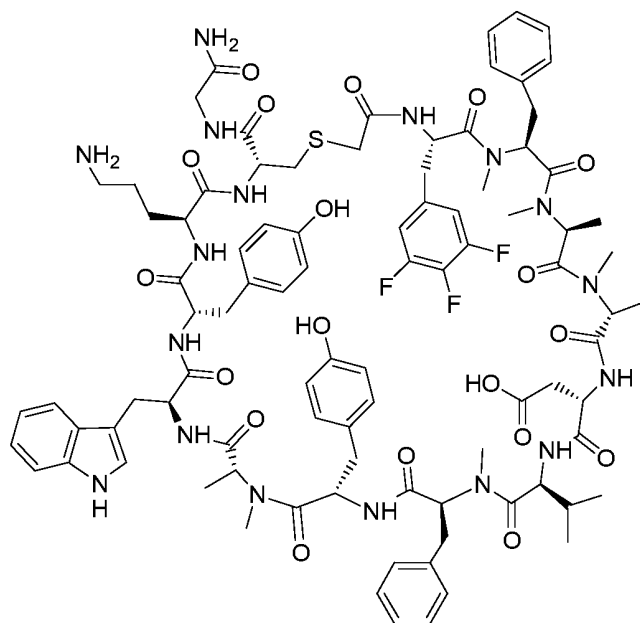
Соединение согласно примеру 9192

Неочищенное вещество согласно примеру 9192 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 911,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 911,45 (M+2H).

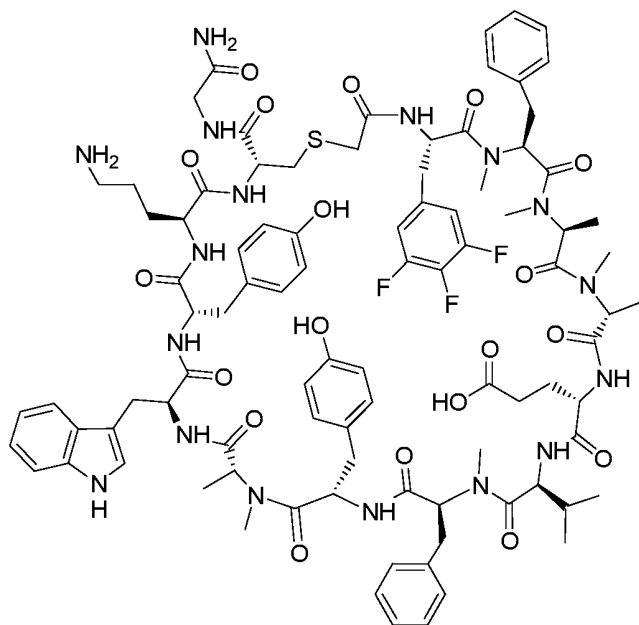
Получение соединения согласно примеру 9193



Соединение согласно примеру 9193

Неочищенное вещество согласно примеру 9193 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 919,3 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 919,7 (M+2H).

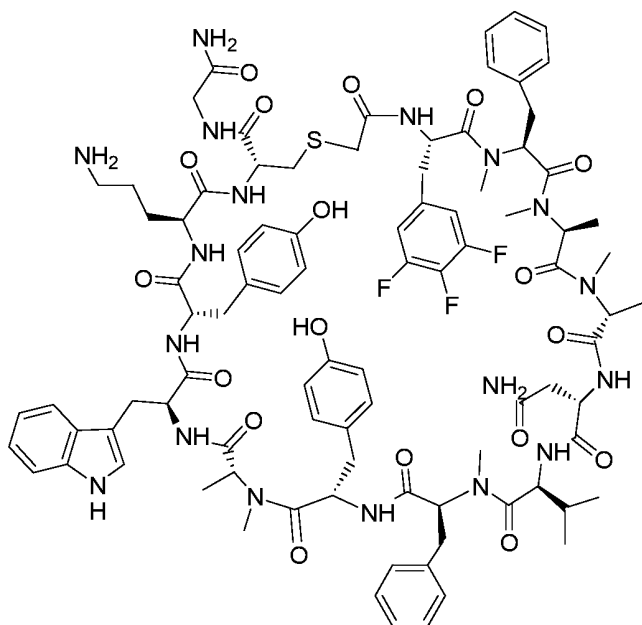
Получение соединения согласно примеру 9194



Соединение согласно примеру 9194

Неочищенное вещество согласно примеру 9194 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 926,3 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 926,7 (M+2H).

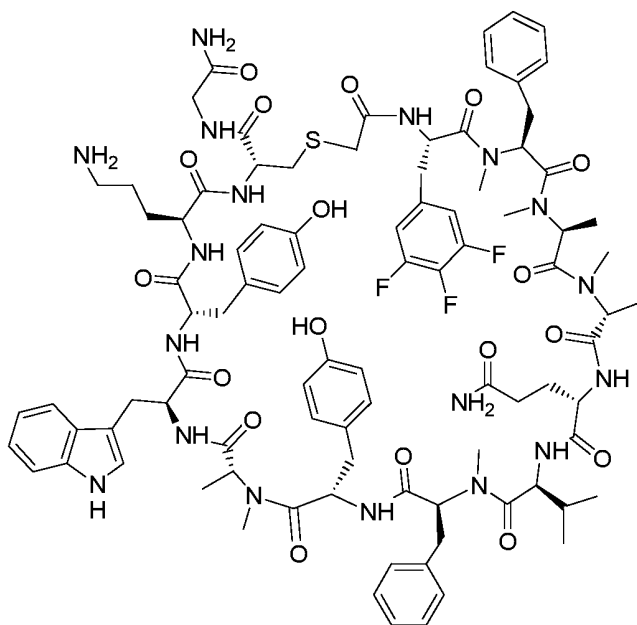
Получение соединения согласно примеру 9195



Соединение согласно примеру 9195

Неочищенное вещество согласно примеру 9195 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1. 919,2 мин; ESI-MS(+) m/z 919,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 919,1 (M+2H).

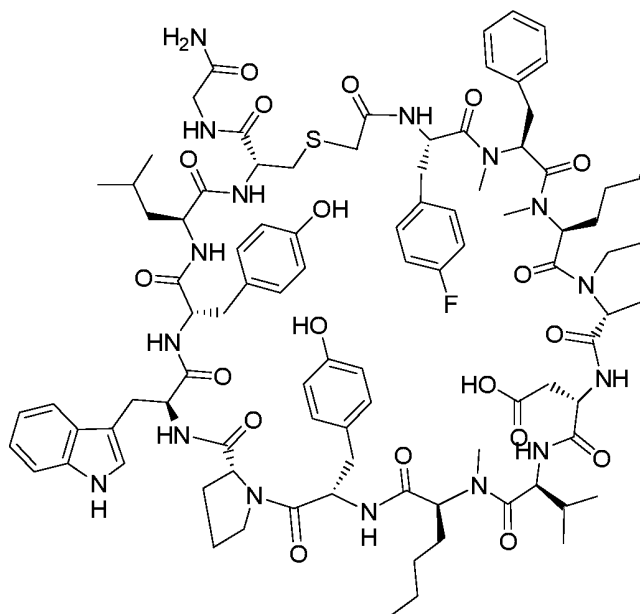
Получение соединения согласно примеру 9196



Соединение согласно примеру 9196

Неочищенное вещество согласно примеру 9196 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,04 мин; ESI-MS(+) m/z 926,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 926,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9213



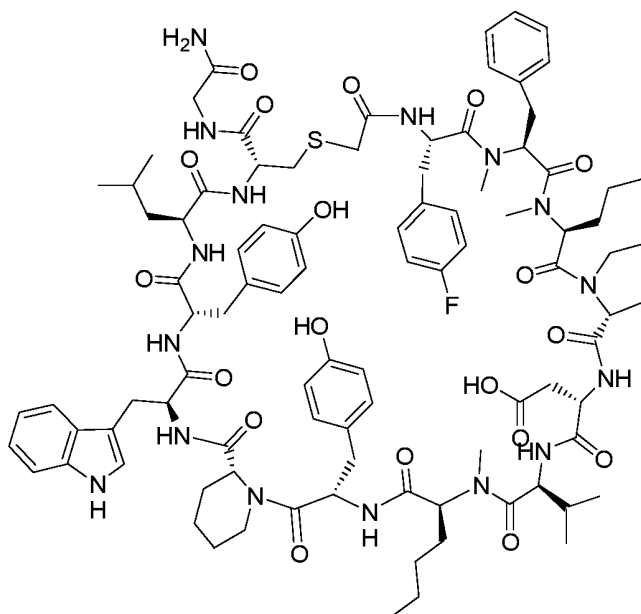
Соединение согласно примеру 9213

Неочищенное вещество согласно примеру 9213 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 916,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,40 мин; ESI-MS(+) m/z 916,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9214



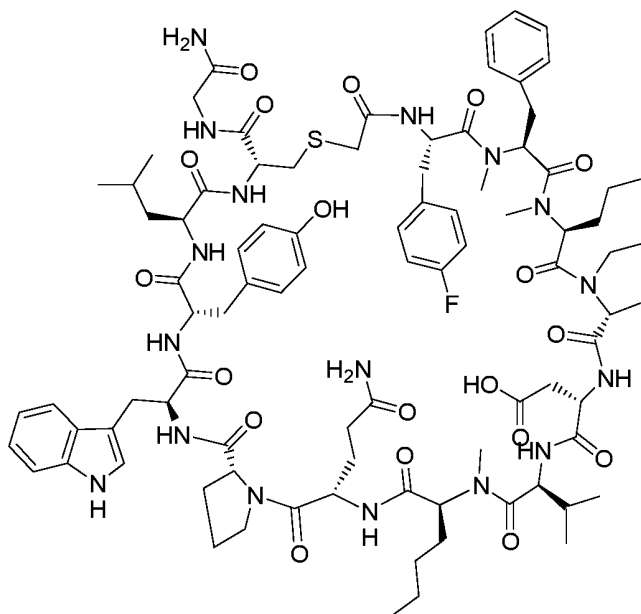
Соединение согласно примеру 9214

Неочищенное вещество согласно примеру 9214 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 923,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,55 мин; ESI-MS(+) m/z 923,55 (M+2H).

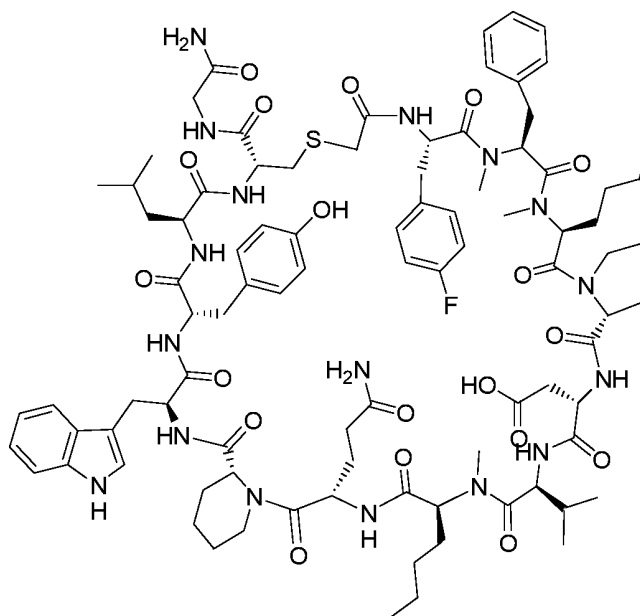
Получение соединения согласно примеру 9215



Соединение согласно примеру 9215

Неочищенное вещество согласно примеру 9215 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 899,15 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 899,05 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9216



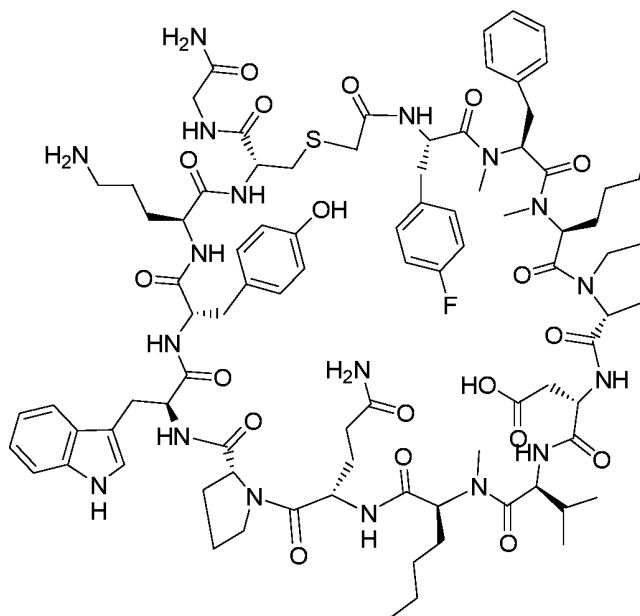
Соединение согласно примеру 9216

Неочищенное вещество согласно примеру 9216 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 54,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 906,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,42 мин; ESI-MS(+) m/z 906,10 (M+2H).

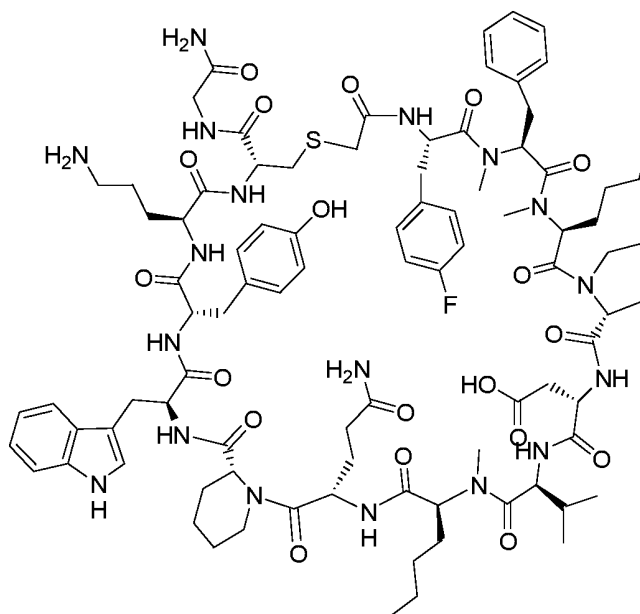
Получение соединения согласно примеру 9217



Соединение согласно примеру 9217

Неочищенное вещество согласно примеру 9217 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 60,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 899,55 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,41 мин; ESI-MS(+) m/z 899,65 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9218



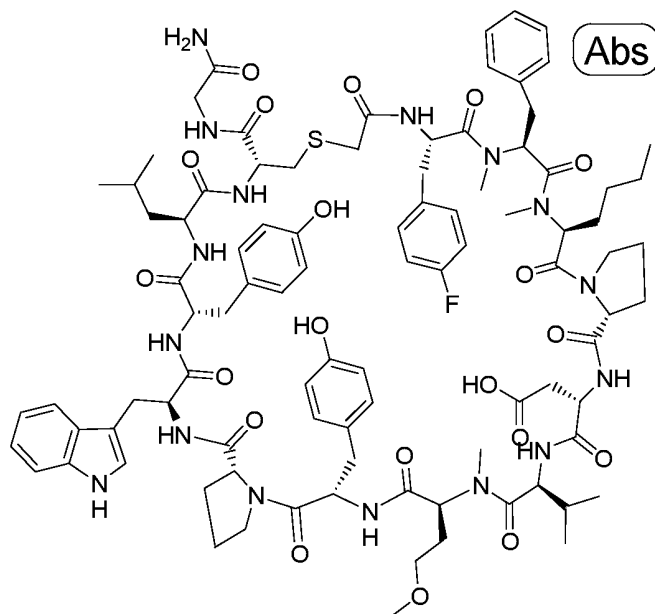
Соединение согласно примеру 9218

Неочищенное вещество согласно примеру 9218 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 44,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 906,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,43 мин; ESI-MS(+) m/z 906,70 (M+2H).

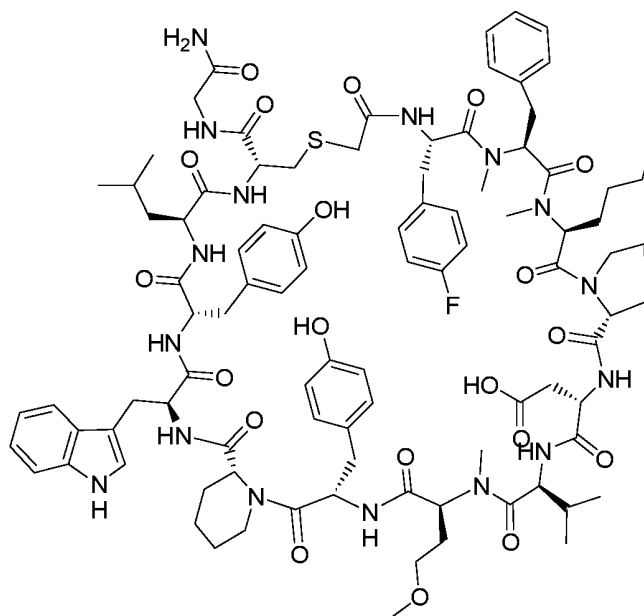
Получение соединения согласно примеру 9219



Соединение согласно примеру 9219

Неочищенное вещество согласно примеру 9219 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 917,95 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z 917,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9220



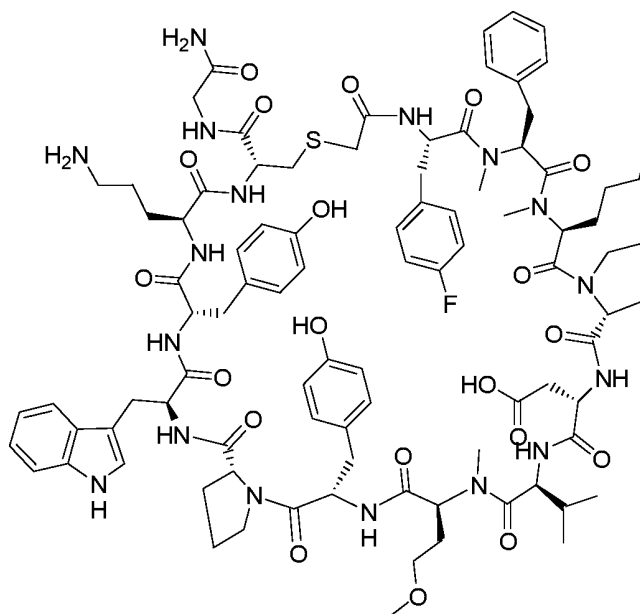
Соединение согласно примеру 9220

Неочищенное вещество согласно примеру 9220 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 924,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 924,90 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9221



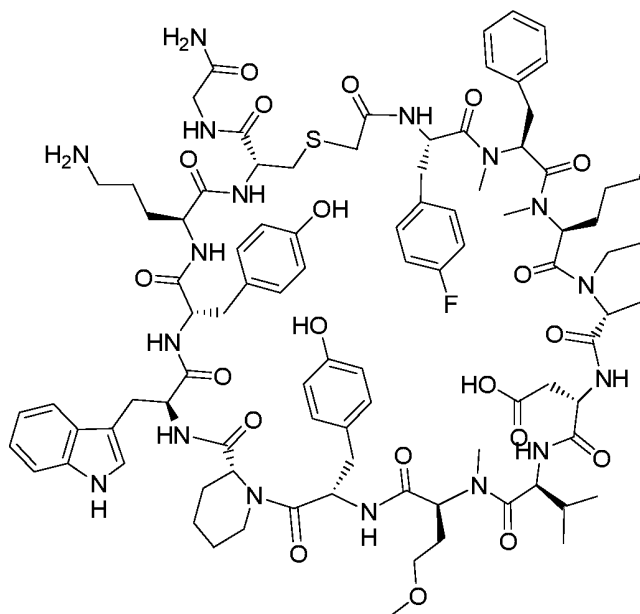
Соединение согласно примеру 9221

Неочищенное вещество согласно примеру 9221 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 43,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 918,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z 918,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9222



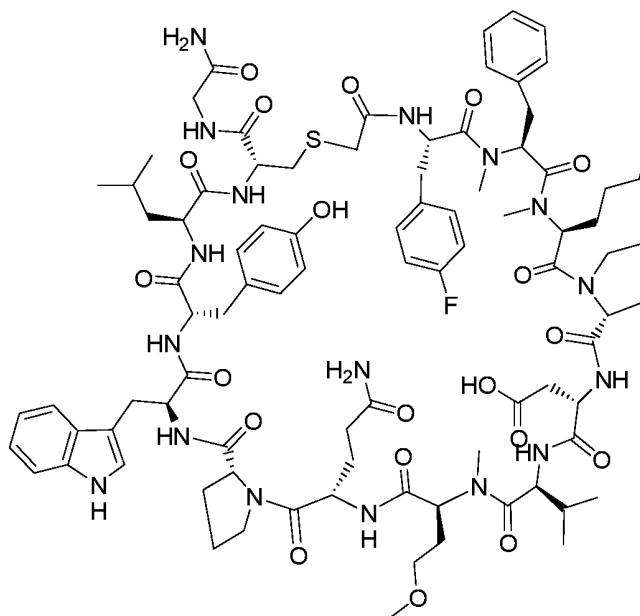
Соединение согласно примеру 9222

Неочищенное вещество согласно примеру 9222 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 925,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 925,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9223



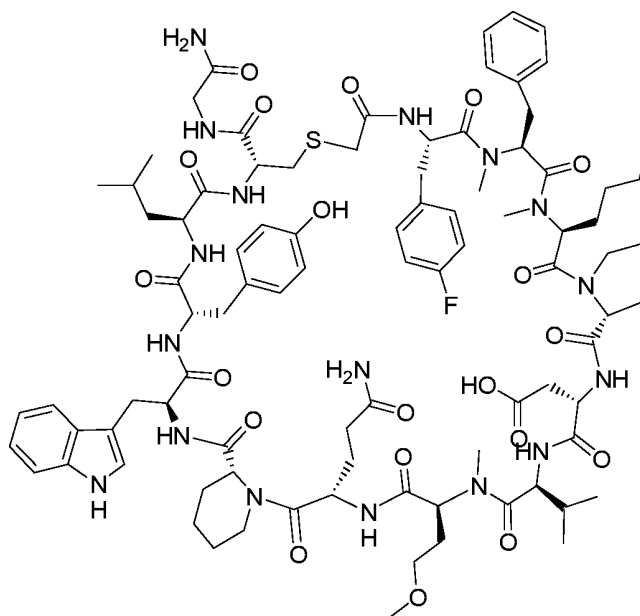
Соединение согласно примеру 9223

Неочищенное вещество согласно примеру 9223 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 900,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 900,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9224



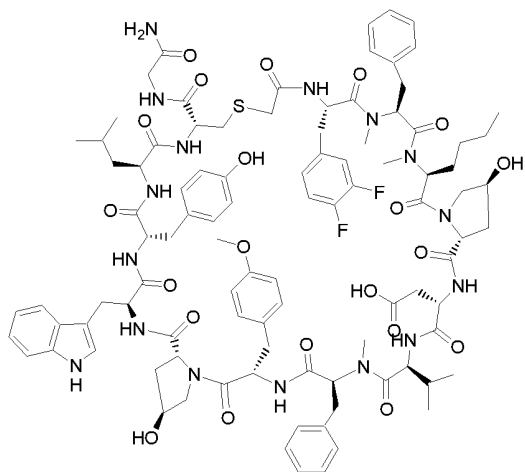
Соединение согласно примеру 9224

Неочищенное вещество согласно примеру 9224 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

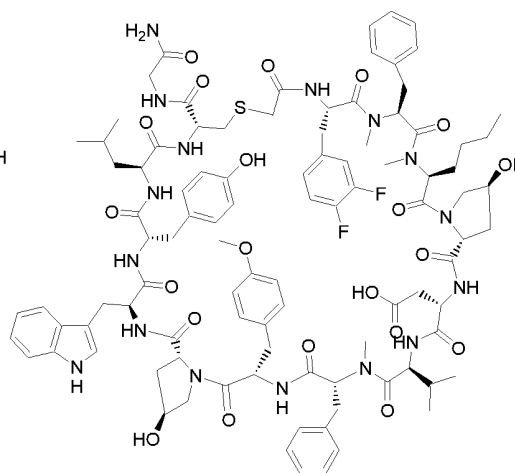
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 907,25 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,28 мин; ESI-MS(+) m/z 907,40 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9225 и 9226



Соединение согласно примеру 9225



Соединение согласно примеру 9226

Соединения согласно примерам 9225 и 9226 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9225 составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%. Выход соединения согласно примеру 9226 составлял 24,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9225

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 966,45 (M+2H).

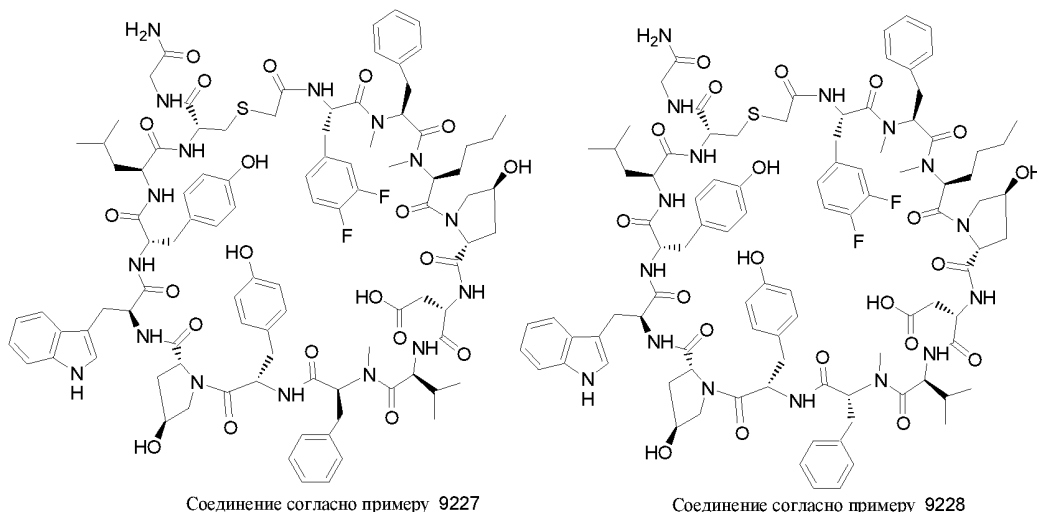
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 966,45 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9226

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 966,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,50 мин; ESI-MS(+) m/z 966,85 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9227 и 9228



Соединения согласно примерам 9227 и 9228 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9227 составлял 39,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%. Выход соединения согласно примеру 9228 составлял 21,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Соединение согласно примеру 9227

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 958,90 (M+2H).

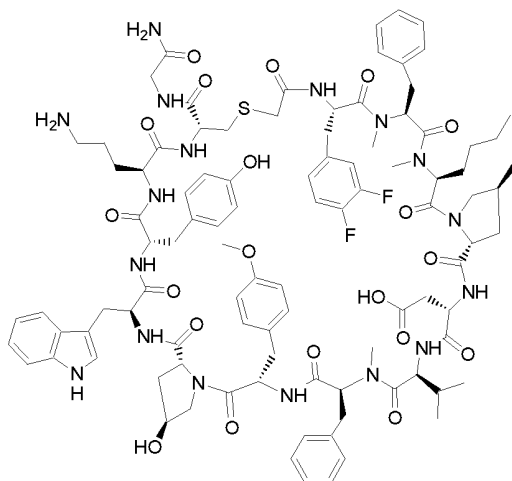
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z 958,90 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9228

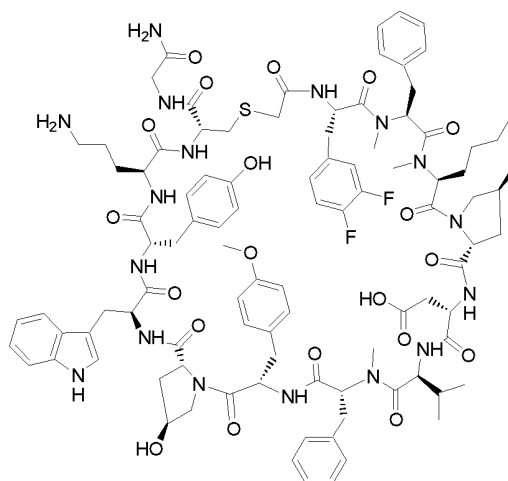
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 958,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z 958,95 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9229 и 9230



Соединение согласно примеру 9229



Соединение согласно примеру 9230

Соединения согласно примерам 9229 и 930 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9229 составлял 25,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%. Выход соединения согласно примеру 9230 составлял 12,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Соединение согласно примеру 9229

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 965,95 (M+2H).

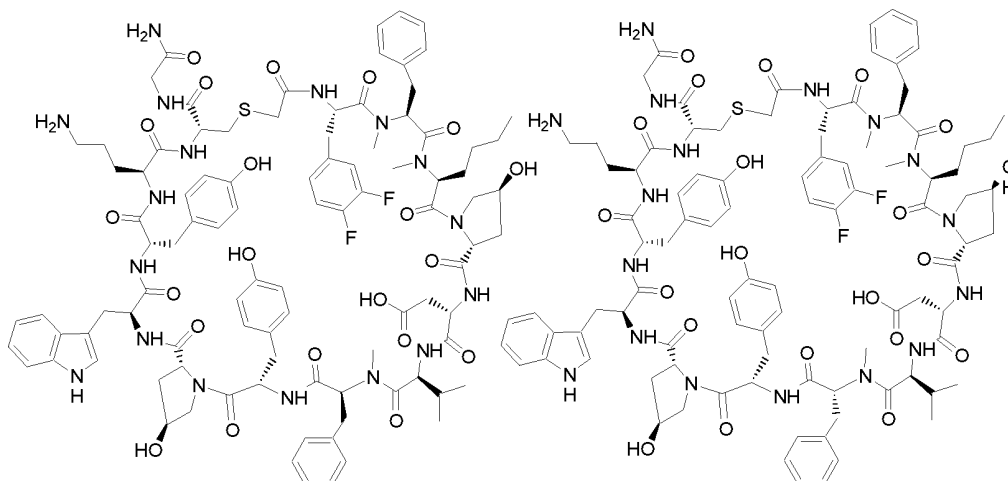
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 965,95 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9230

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,98 мин; ESI-MS(+) m/z 965,85 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,47 мин; ESI-MS(+) m/z 965,55 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9231 и 9232



Соединение согласно примеру 9231

Соединение согласно примеру 9232

Соединения согласно примерам 9231 и 9232 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9231 составлял 24,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9232 составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9231

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 959,40 (M+2H).

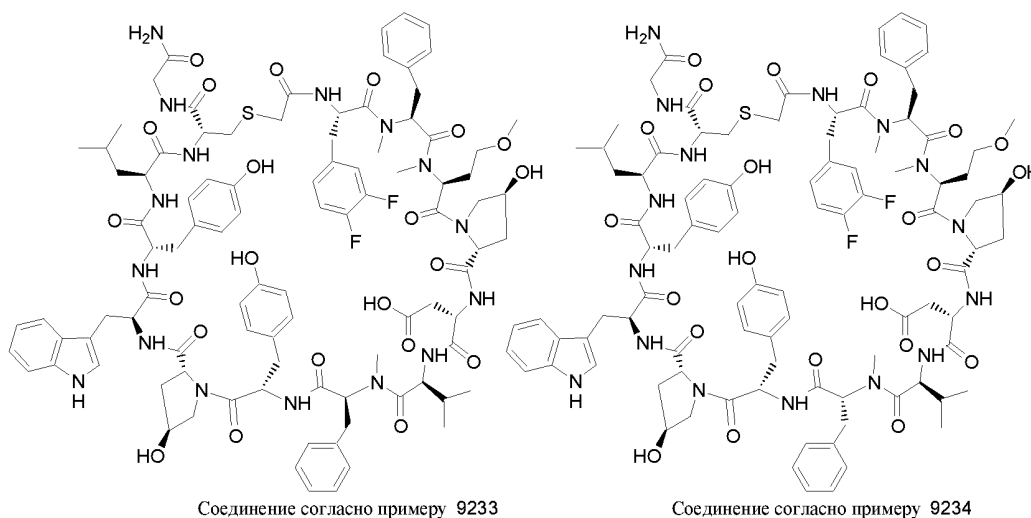
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 959,40 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9232

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 959,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,32 мин; ESI-MS(+) m/z 959,35 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9233 и 9234



Соединения согласно примерам 9233 и 9234 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9233 составлял 13,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%. Выход соединения согласно примеру 9234 составлял 11,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Соединение согласно примеру 9233

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 960,0 (M+2H).

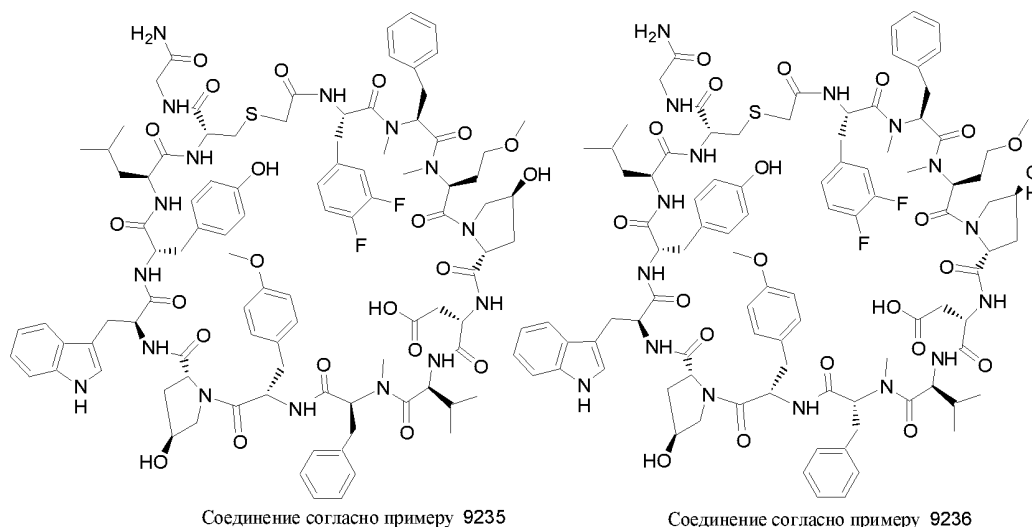
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 960,0 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9234

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 960,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 960,4 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9235 и 9236



Соединение согласно примеру 9235

Соединение согласно примеру 9236

Соединения согласно примерам 9235 и 9236 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9235 составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 90%. Выход соединения согласно примеру 9236 составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Соединение согласно примеру 9235

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 966,95 (M+2H).

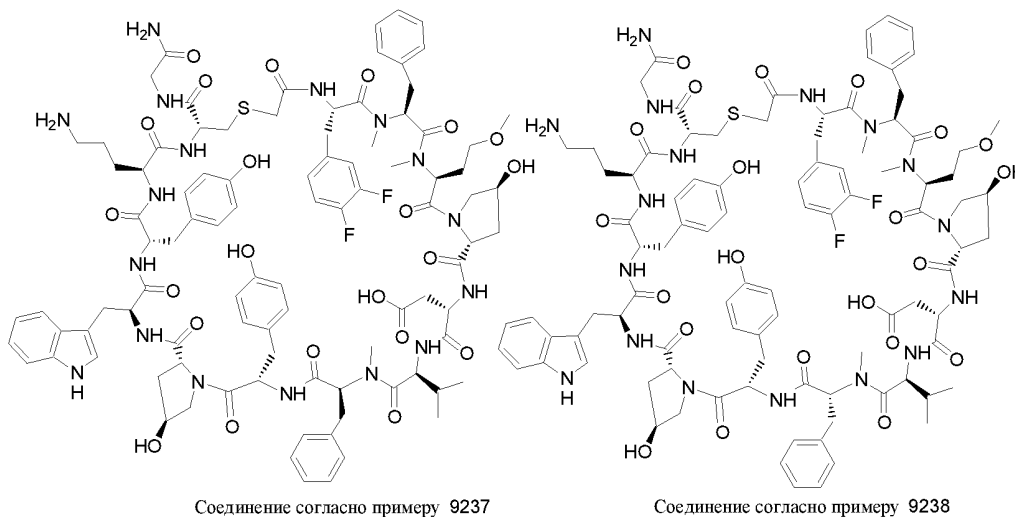
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,16 мин; ESI-MS(+) m/z 966,90 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9236

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 966,75 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 966,95 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9237 и 9238



Соединение согласно примеру 9237

Соединение согласно примеру 9238

Соединения согласно примерам 9237 и 9238 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9237 составлял 20,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%. Выход соединения согласно примеру 9238 составлял 20,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Соединение согласно примеру 9237

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 960,40 (M+2H).

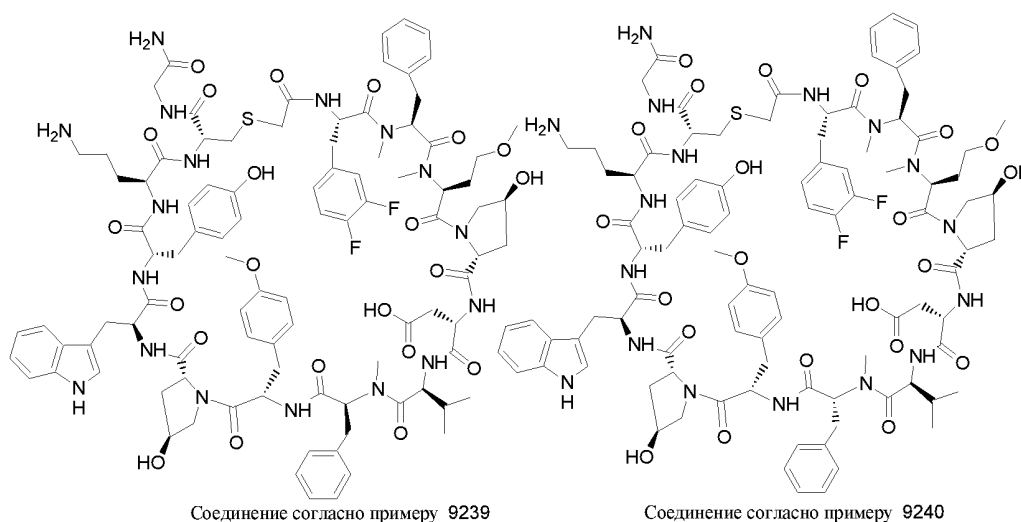
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,05 мин; ESI-MS(+) m/z 960,40 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9238

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 960,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 960,40 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9239 и 9240



Соединения согласно примерам 9239 и 9240 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9239 составлял 22,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%. Выход соединения согласно примеру 9240 составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Соединение согласно примеру 9239

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 967,45 (M+2H).

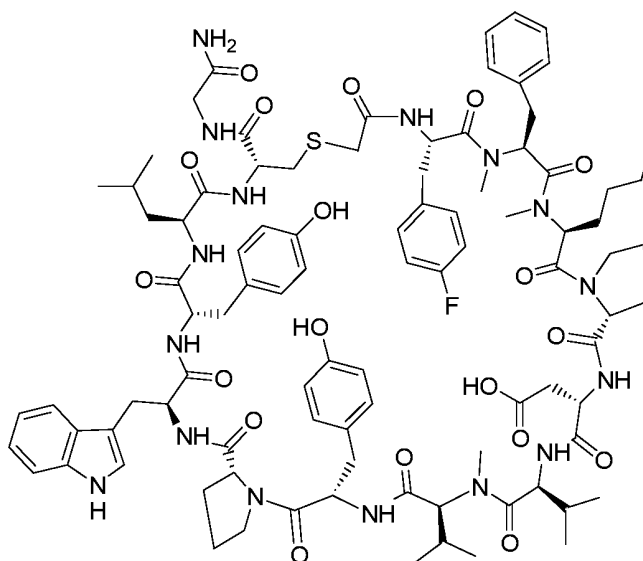
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 967,45 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9240

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 967,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,29 мин; ESI-MS(+) m/z 967,40 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9241



Соединение согласно примеру 9241

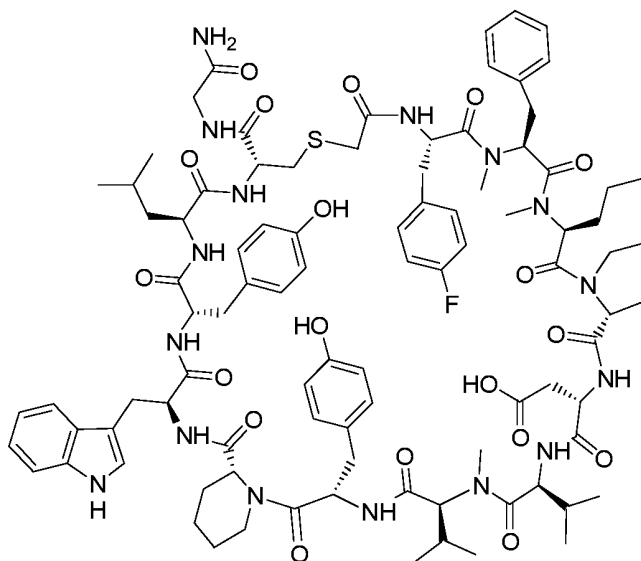
Неочищенное вещество согласно примеру 9241 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(-) m/z 908,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 908,1 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 9242



Соединение согласно примеру 9242

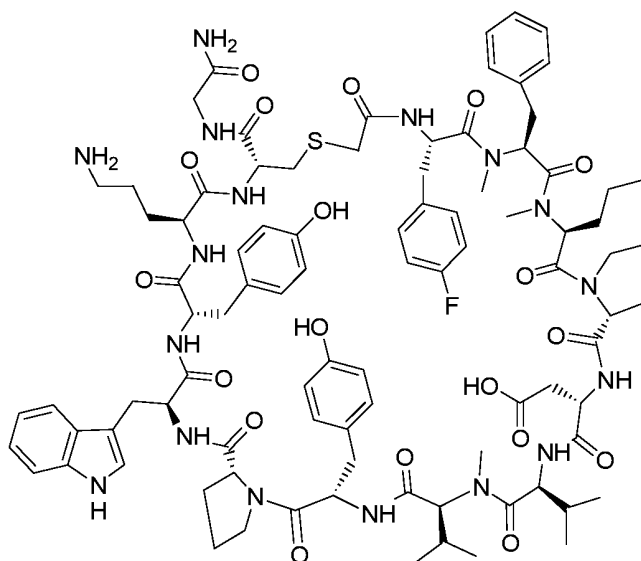
Неочищенное вещество согласно примеру 9242 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 916,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 916,45 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 9243



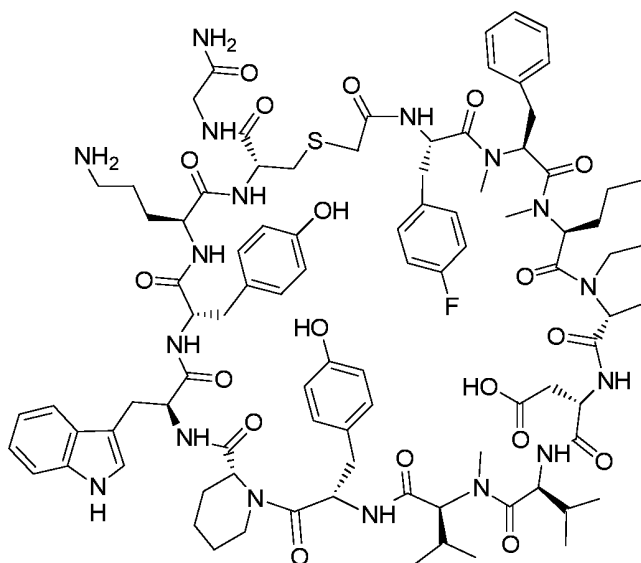
Соединение согласно примеру 9243

Неочищенное вещество согласно примеру 9243 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(-) m/z 909,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,30 мин; ESI-MS(+) m/z 910,10 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9244



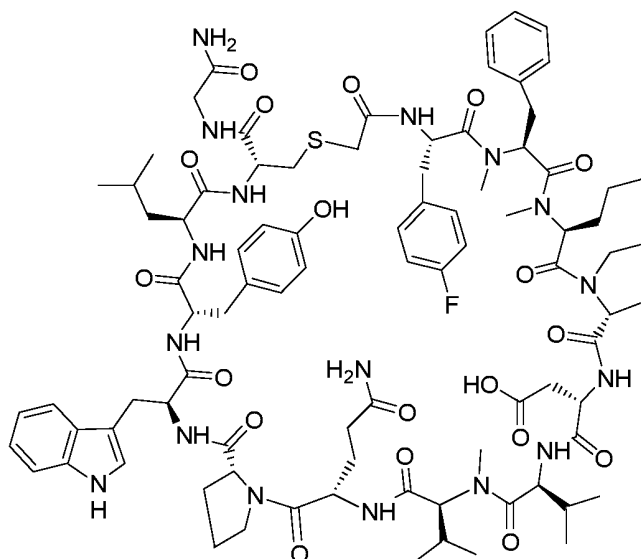
Соединение согласно примеру 9244

Неочищенное вещество согласно примеру 9244 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(-) m/z 916,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,43 мин; ESI-MS(+) m/z 917,05 (M+2H).

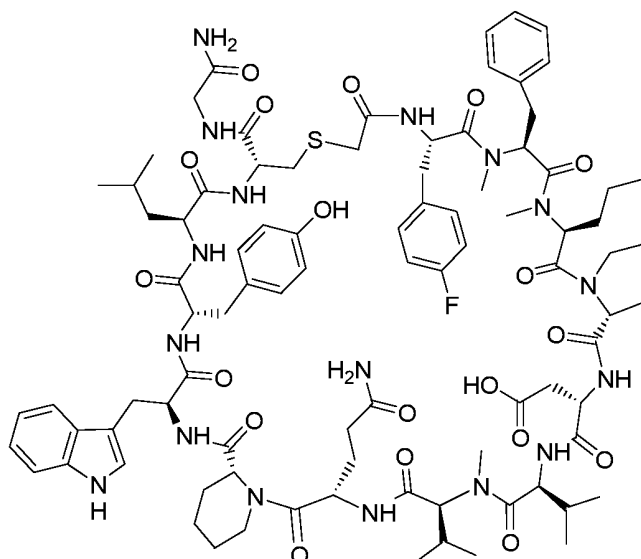
Получение соединения согласно примеру 9245



Соединение согласно примеру 9245

Неочищенное вещество согласно примеру 9245 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(-) m/z 891,4 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,04 мин; ESI-MS(+) m/z 892,55 (M+2H).

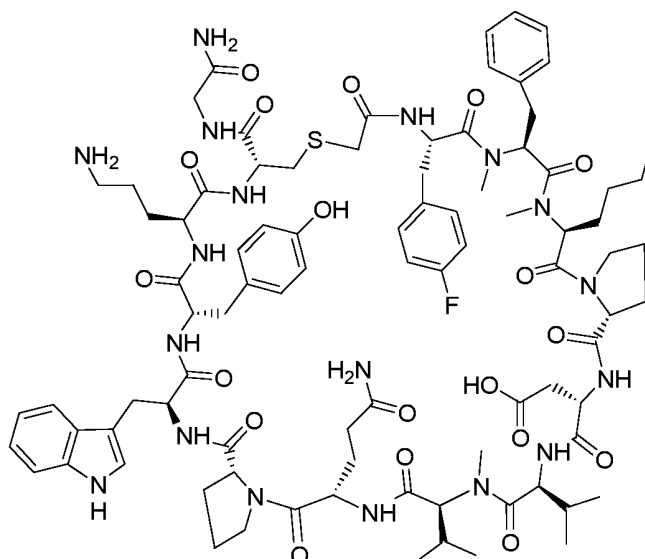
Получение соединения согласно примеру 9246



Соединение согласно примеру 9246

Неочищенное вещество согласно примеру 9246 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 899,55 (M+2H).

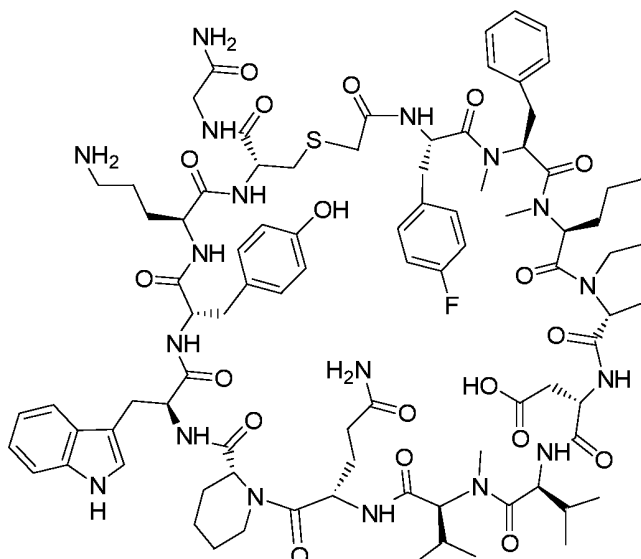
Получение соединения согласно примеру 9247



Соединение согласно примеру 9247

Неочищенное вещество согласно примеру 9247 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 893,00 (M+2H).

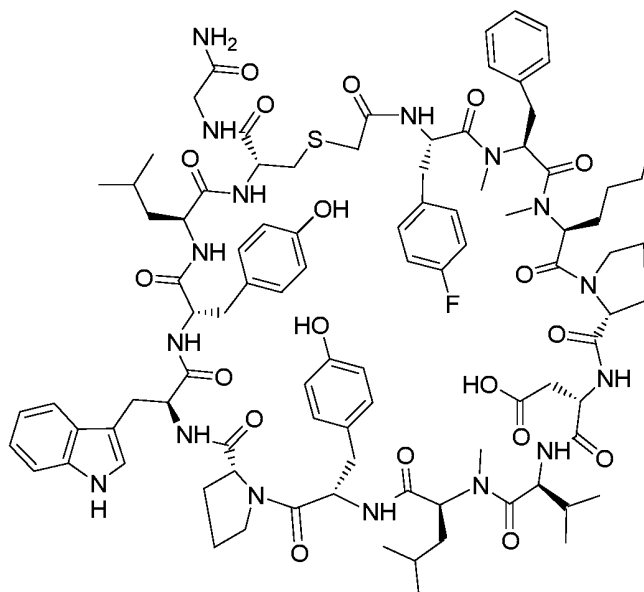
Получение соединения согласно примеру 9248



Соединение согласно примеру 9248

Неочищенное вещество согласно примеру 9248 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 900,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9249

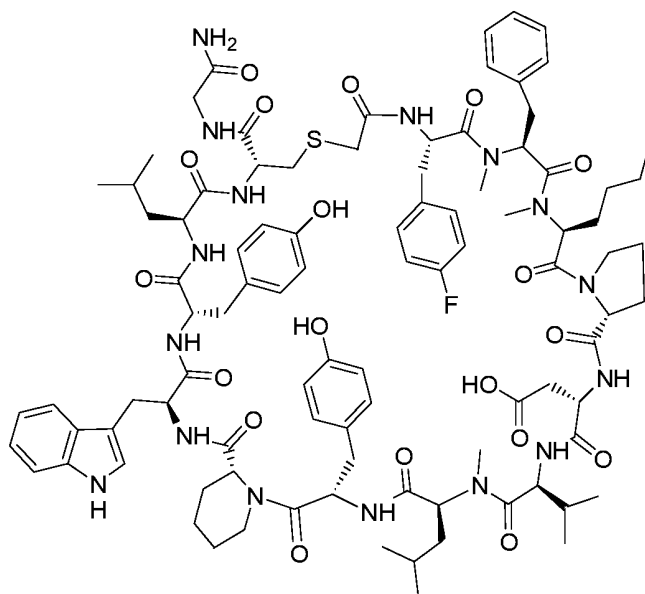


Соединение согласно примеру 9249

Неочищенное вещество согласно примеру 9249 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,38 мин; ESI-MS(+) m/z 916,55 (M+2H).

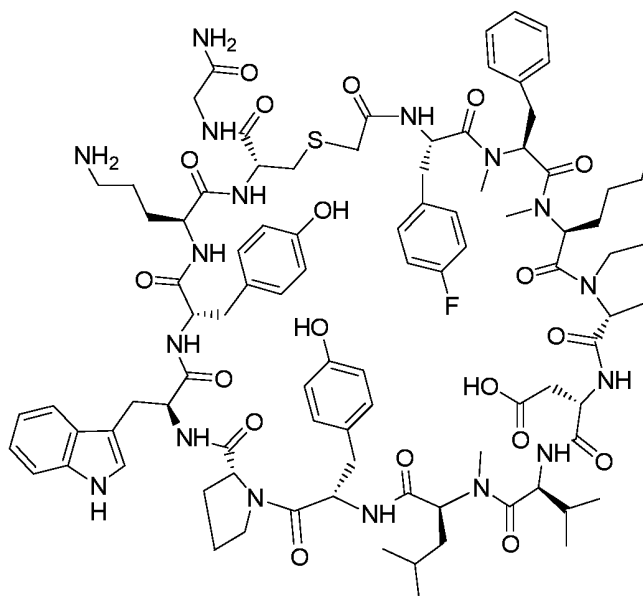
Получение соединения согласно примеру 9250



Соединение согласно примеру 9250

Неочищенное вещество согласно примеру 9250 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,85 мин; ESI-MS(-) m/z 922,5 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,48 мин; ESI-MS(+) m/z 923,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9251



Соединение согласно примеру 9251

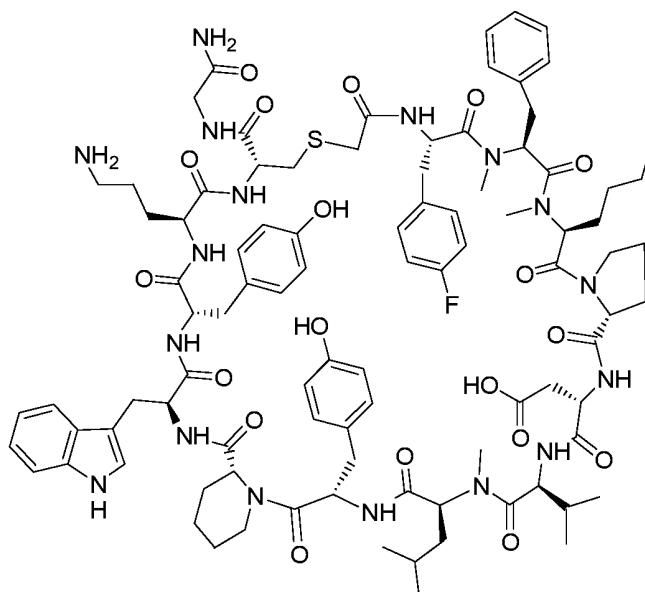
Неочищенное вещество согласно примеру 9251 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1. мин; ESI-MS(+) m/z (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(-) m/z 916,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,39 мин; ESI-MS(+) m/z 917,05 (M+2H).

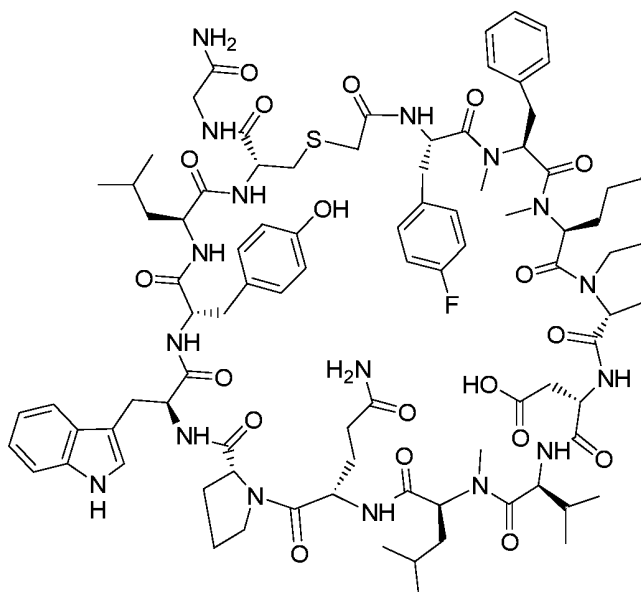
Получение соединения согласно примеру 9252



Соединение согласно примеру 9252

Неочищенное вещество согласно примеру 9252 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(-) m/z 923,0 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 925,7 (M+2H).

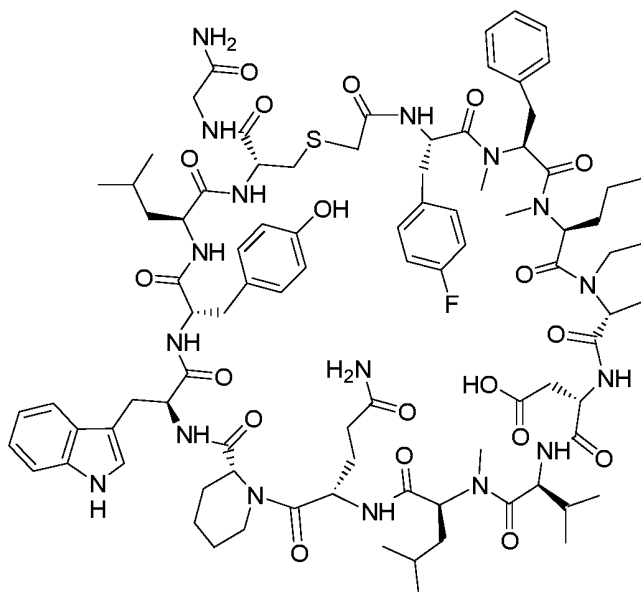
Получение соединения согласно примеру 9253



Соединение согласно примеру 9253

Неочищенное вещество согласно примеру 9253 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 47,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(-) m/z 898,6 (M-2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,19 мин; ESI-MS(+) m/z 899,50 (M+2H).

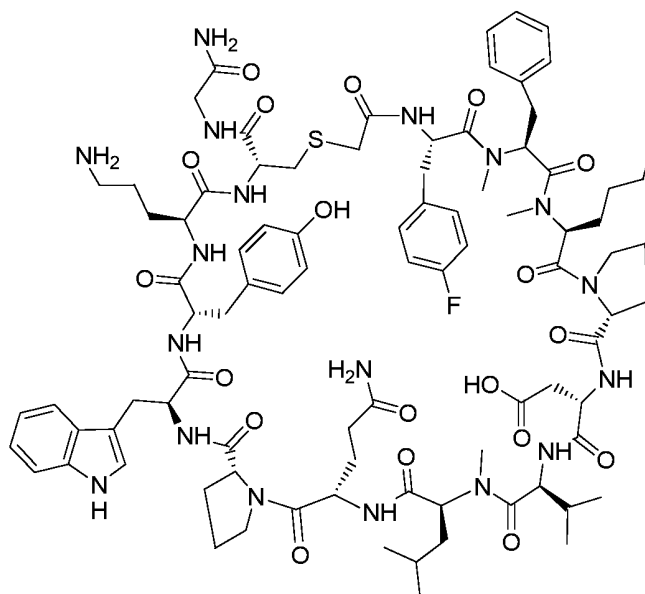
Получение соединения согласно примеру 9254



Соединение согласно примеру 9254

Неочищенное вещество согласно примеру 9254 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(-) m/z 905,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2. мин; ESI-MS(+) m/z 906,55 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9255



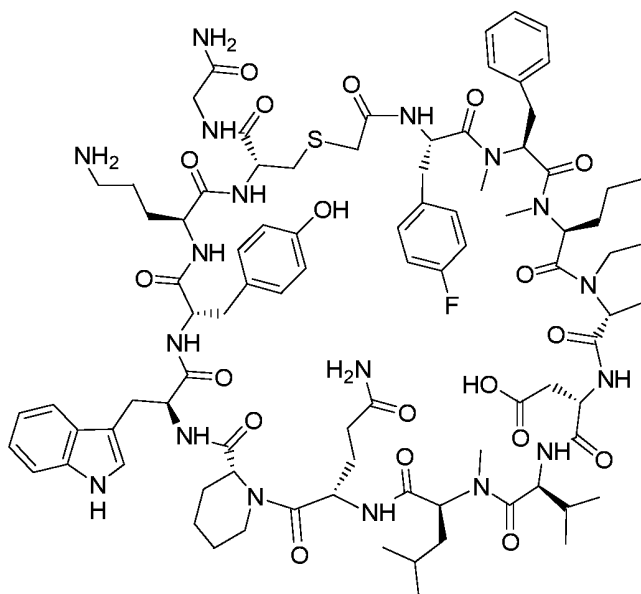
Соединение согласно примеру 9255

Неочищенное вещество согласно примеру 9255 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 52,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 899,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,23 мин; ESI-MS(+) m/z 900,05 (M+2H).

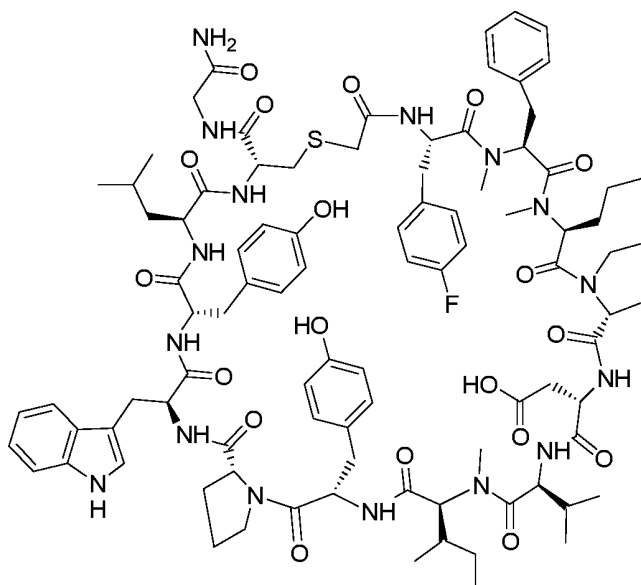
Получение соединения согласно примеру 9256



Соединение согласно примеру 9256

Неочищенное вещество согласно примеру 9256 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 53,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 906,8 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,40 мин; ESI-MS(+) m/z 907,00 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9257



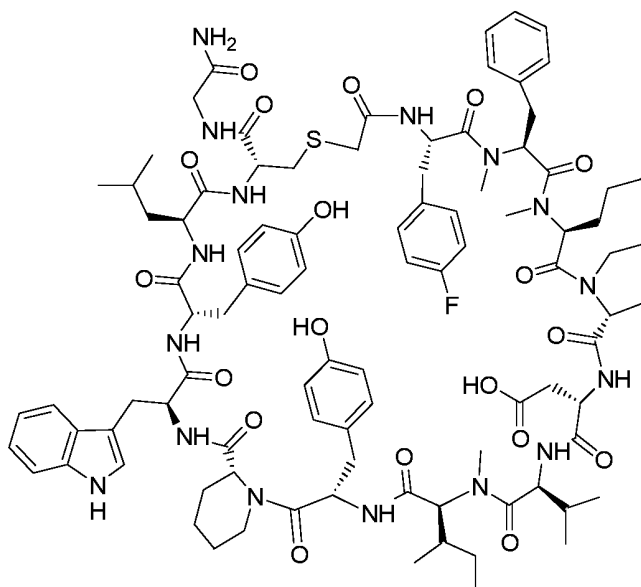
Соединение согласно примеру 9257

Неочищенное вещество согласно примеру 9257 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 915,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,28 мин; ESI-MS(+) m/z 916,55 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9258



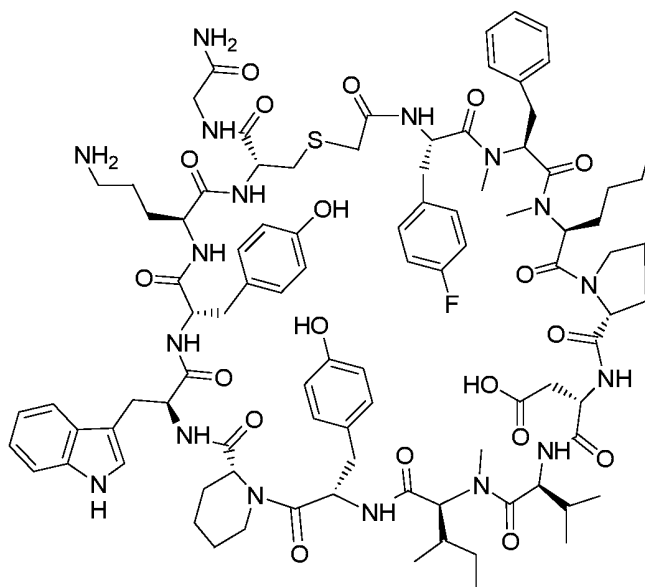
Соединение согласно примеру 9258

Неочищенное вещество согласно примеру 9258 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 922,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 923,60 (M+2H).

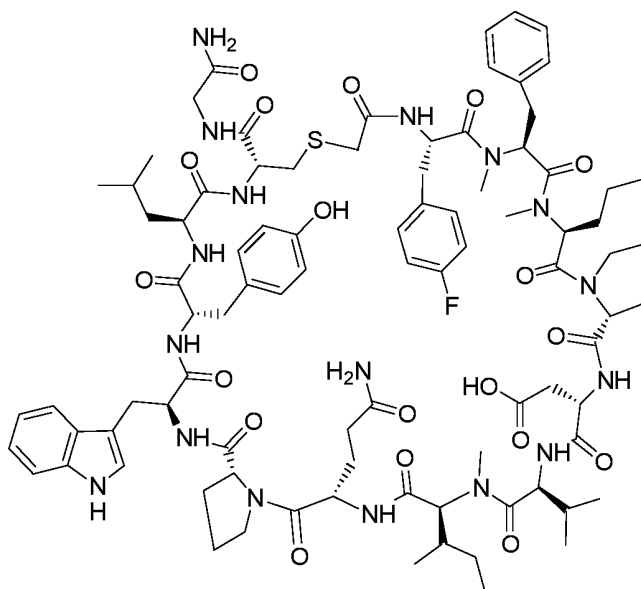
Получение соединения согласно примеру 9259



Соединение согласно примеру 9259

Неочищенное вещество согласно примеру 9259 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(-) m/z 923,0 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,47 мин; ESI-MS(+) m/z 924,05 (M+2H).

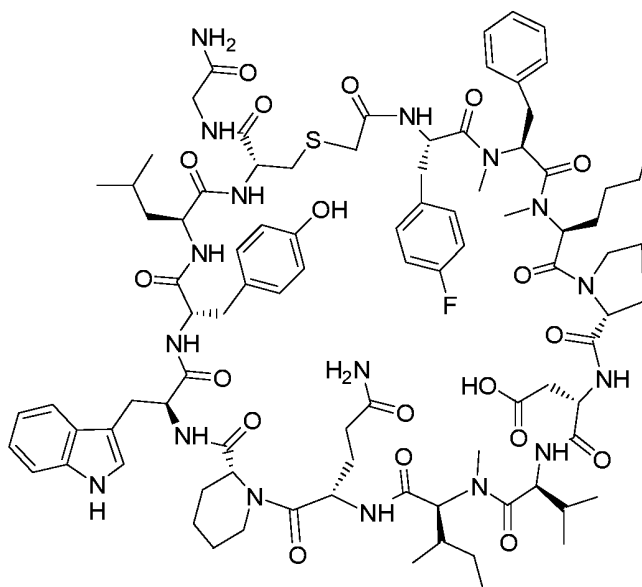
Получение соединения согласно примеру 9260



Соединение согласно примеру 9260

Неочищенное вещество согласно примеру 9260 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(-) m/z 899,55 (M-2H).

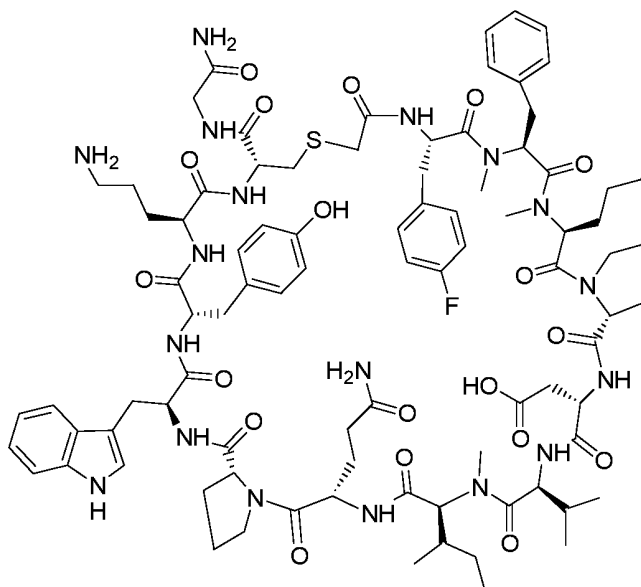
Получение соединения согласно примеру 9261



Соединение согласно примеру 9261

Неочищенное вещество согласно примеру 9261 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 905,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,19 мин; ESI-MS(+) m/z 906,55 (M+2H).

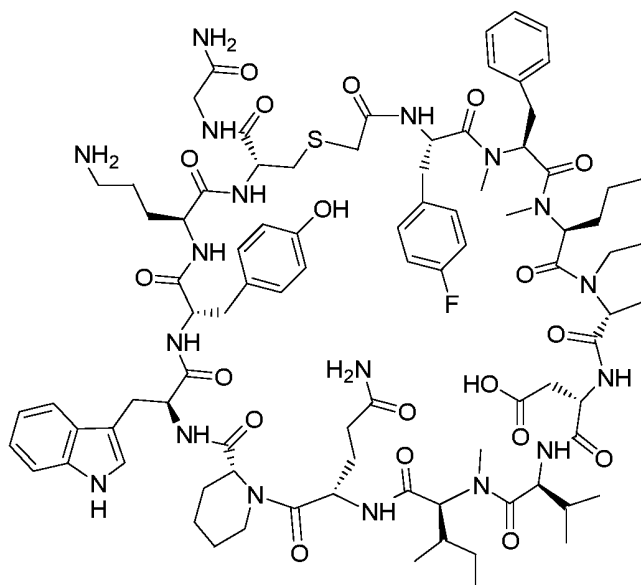
Получение соединения согласно примеру 9262



Соединение согласно примеру 9262

Неочищенное вещество согласно примеру 9262 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 899,9 (M+2H).

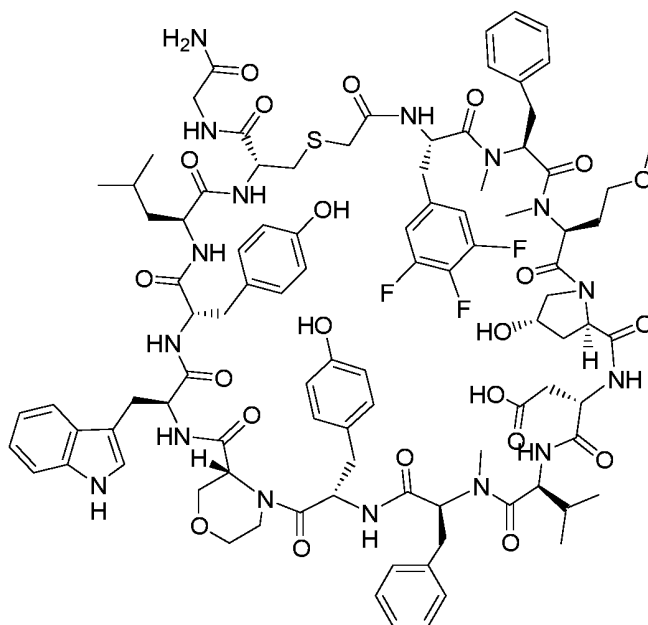
Получение соединения согласно примеру 9263



Соединение согласно примеру 9263

Неочищенное вещество согласно примеру 9263 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 905,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,31 мин; ESI-MS(+) m/z 907,10 (M+2H).

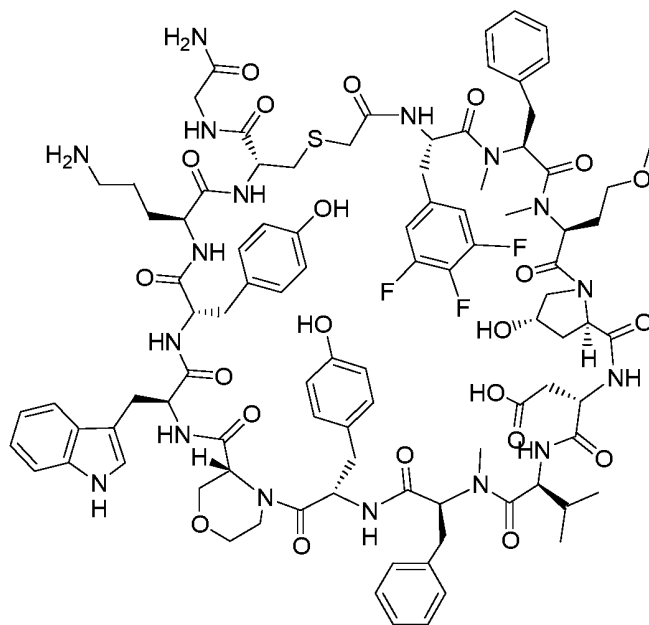
Получение соединения согласно примеру 9264



Соединение согласно примеру 9264

Неочищенное вещество согласно примеру 9264 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 10 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 968,25 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,38 мин; ESI-MS(+) m/z 968,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9265



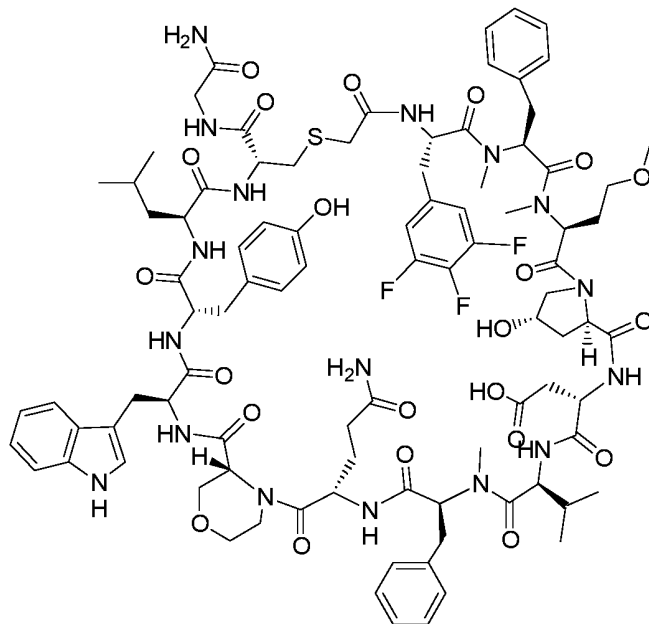
Соединение согласно примеру 9265

Неочищенное вещество согласно примеру 9265 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 10 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 969,15 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,32 мин; ESI-MS(+) m/z 969,05 (M+2H).

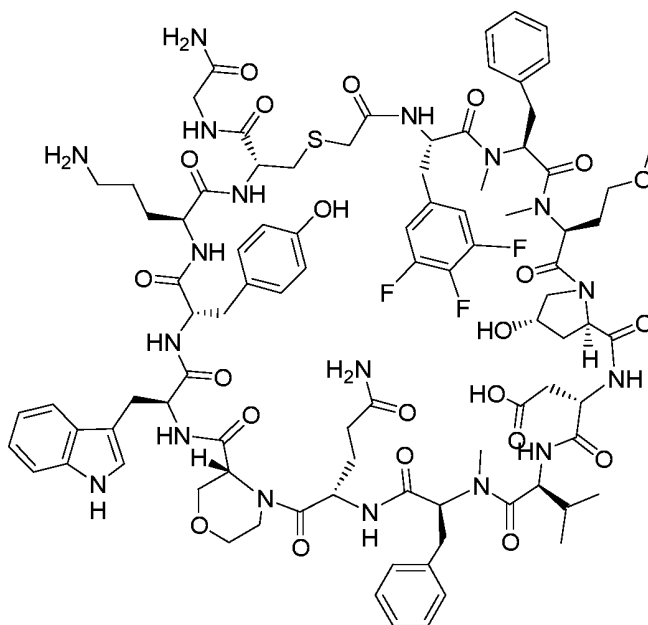
Получение соединения согласно примеру 9266



Соединение согласно примеру 9266

Неочищенное вещество согласно примеру 9266 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 10 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 950,2 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 951,8 (M+2H).

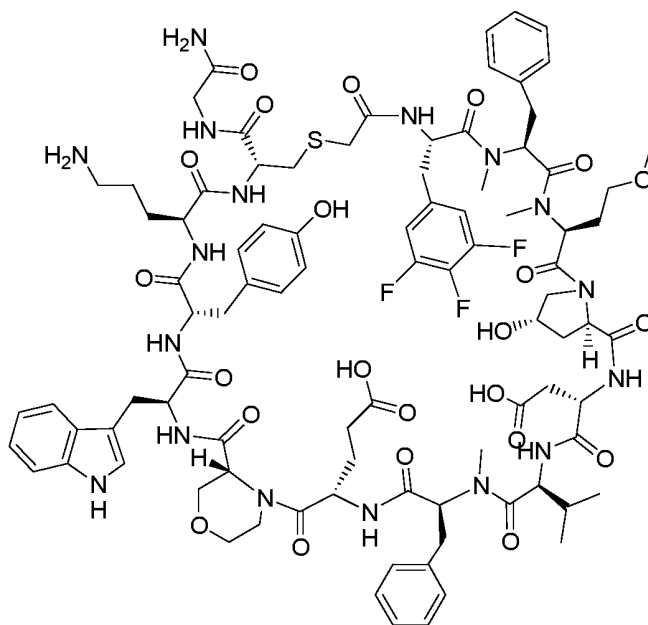
Получение соединения согласно примеру 9267



Соединение согласно примеру 9267

Неочищенное вещество согласно примеру 9267 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 951,50 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 951,55 (M+2H).

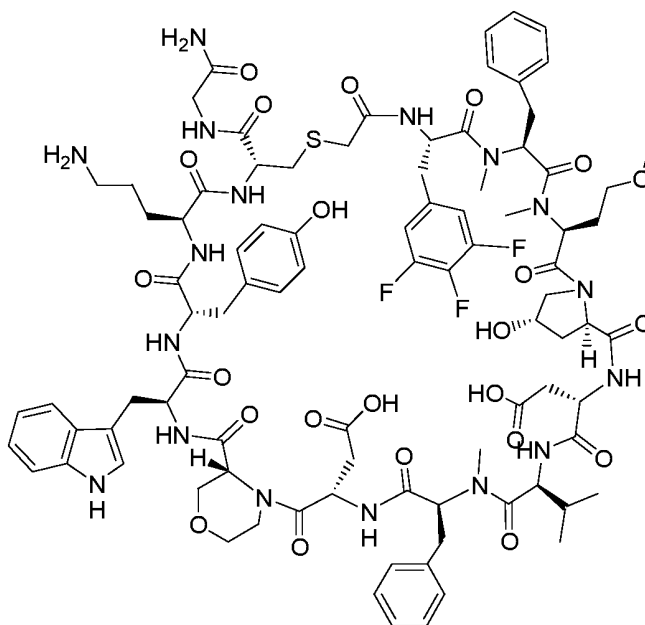
Получение соединения согласно примеру 9268



Соединение согласно примеру 9268

Неочищенное вещество согласно примеру 9268 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 951,85 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 951,95 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9269



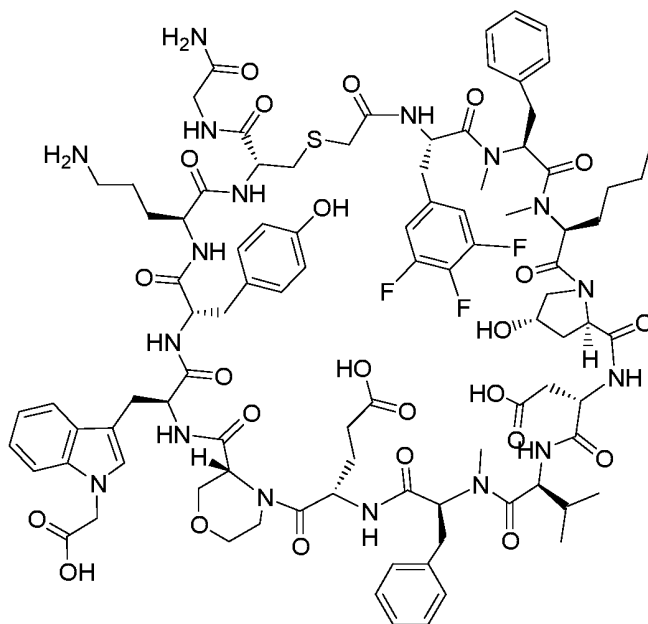
Соединение согласно примеру 9269

Неочищенное вещество согласно примеру 9269 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 945,35 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 945,35 (M+2H).

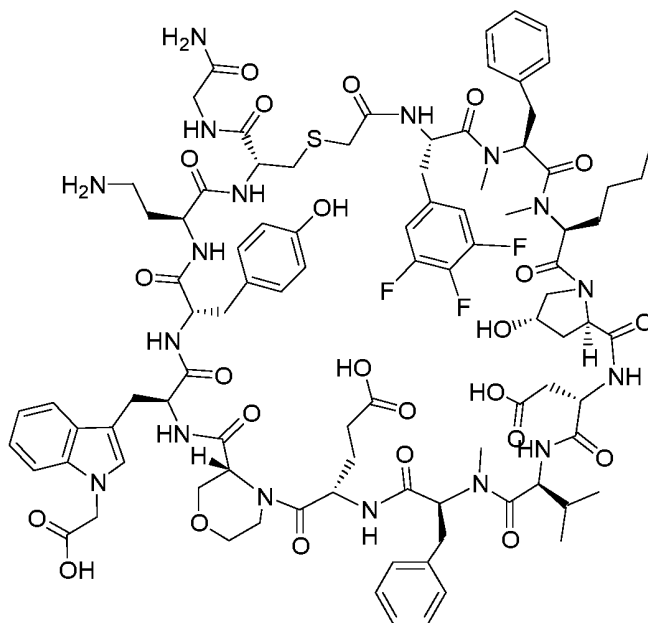
Получение соединения согласно примеру 9270



Соединение согласно примеру 9270

Неочищенное вещество согласно примеру 9270 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 980,35 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 980,45 (M+2H).

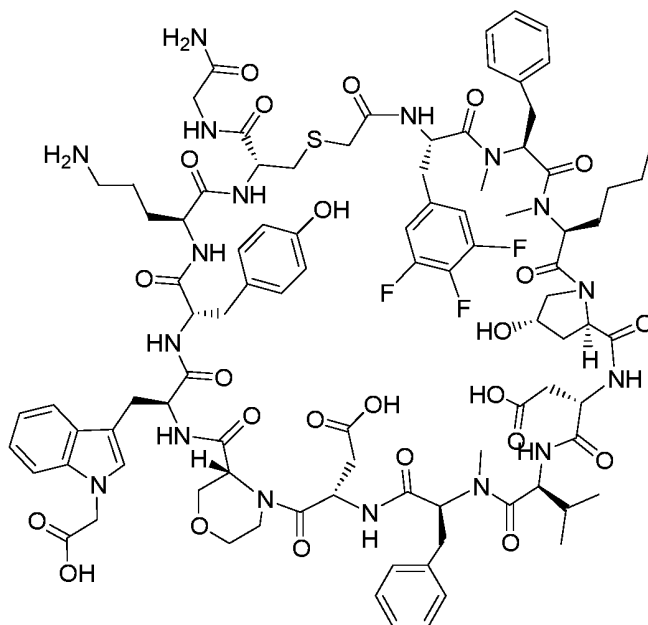
Получение соединения согласно примеру 9271



Соединение согласно примеру 9271

Неочищенное вещество согласно примеру 9271 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 973,40 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 973,35 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9272



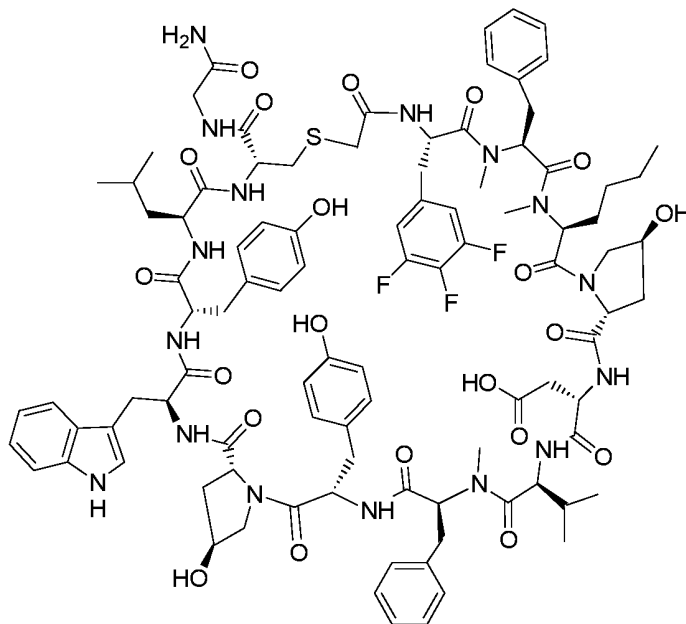
Соединение согласно примеру 9272

Неочищенное вещество согласно примеру 9272 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 973,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 973,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9273



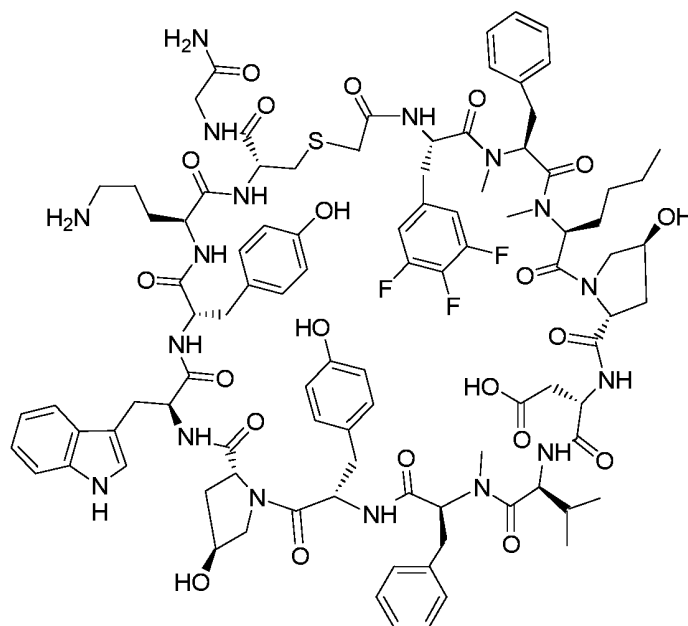
Соединение согласно примеру 9273

Неочищенное вещество согласно примеру 9273 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 967,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 967,70 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9274



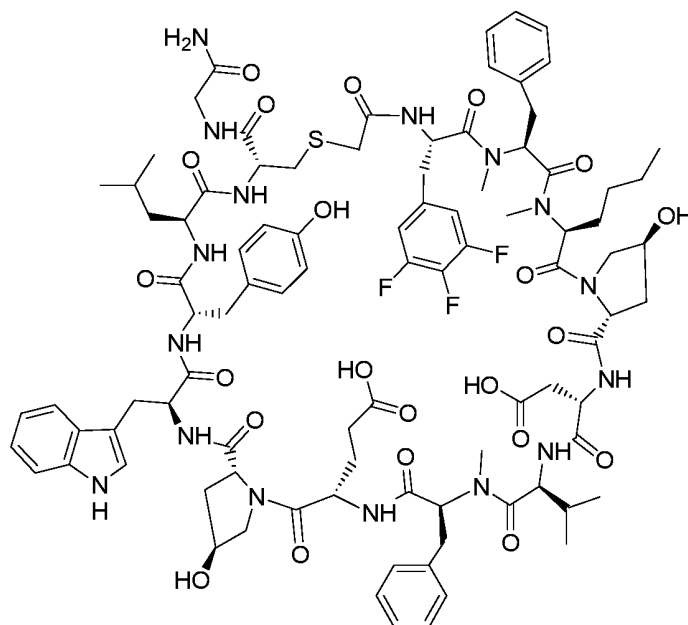
Соединение согласно примеру 9274

Неочищенное вещество согласно примеру 9274 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25–65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 46,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 968,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,04 мин; ESI-MS(+) m/z 968,20 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9275



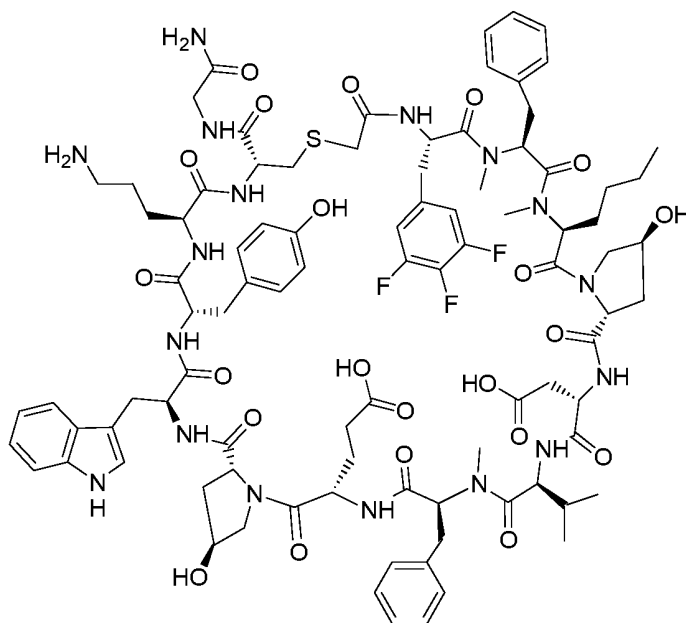
Соединение согласно примеру 9275

Неочищенное вещество согласно примеру 9275 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 50,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 950,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 950,70 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9276



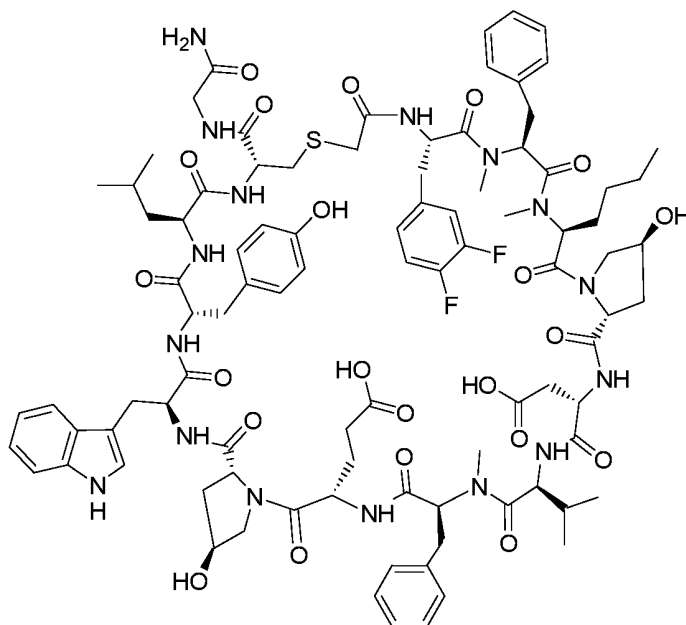
Соединение согласно примеру 9276

Неочищенное вещество согласно примеру 9276 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1. мин; ESI-MS(+) m/z 951,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 951,15 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9277



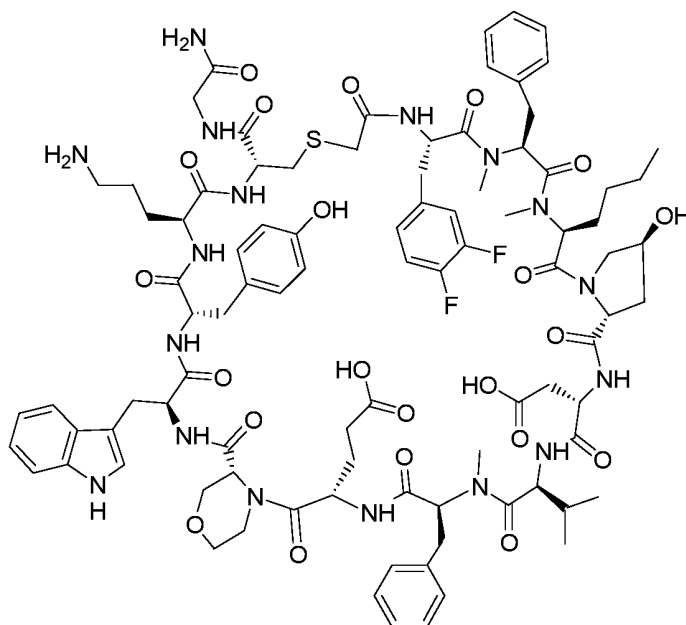
Соединение согласно примеру 9277

Неочищенное вещество согласно примеру 9277 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 43,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 941,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 941,70 (M+2H).

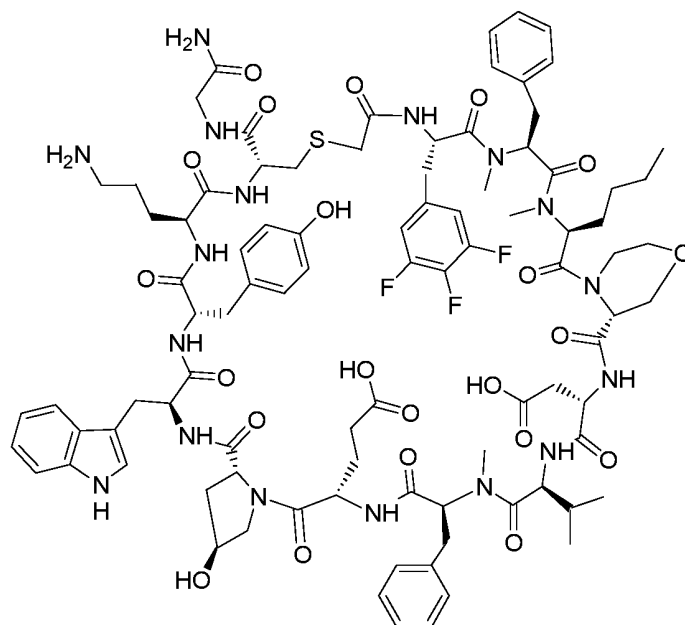
Получение соединения согласно примеру 9278



Соединение согласно примеру 9279

Неочищенное вещество согласно примеру 9279 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 52,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 942,3 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 942,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9280



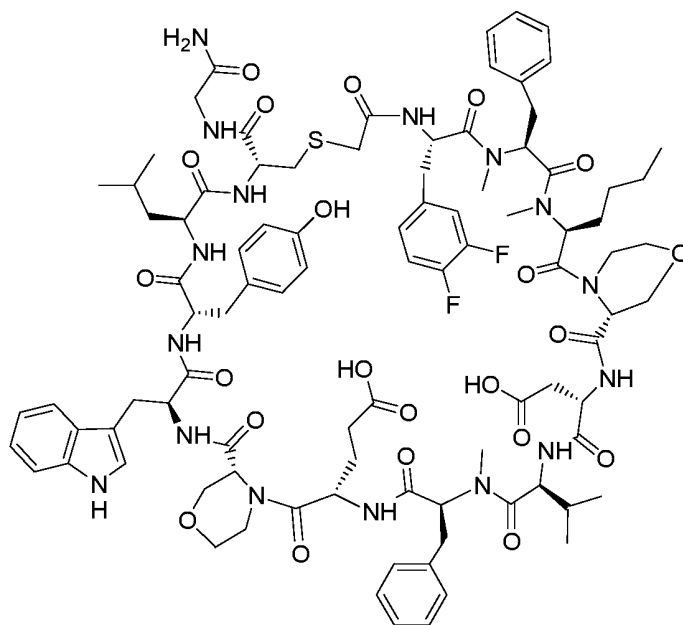
Соединение согласно примеру 9280

Неочищенное вещество согласно примеру 9280 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 42,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 951,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

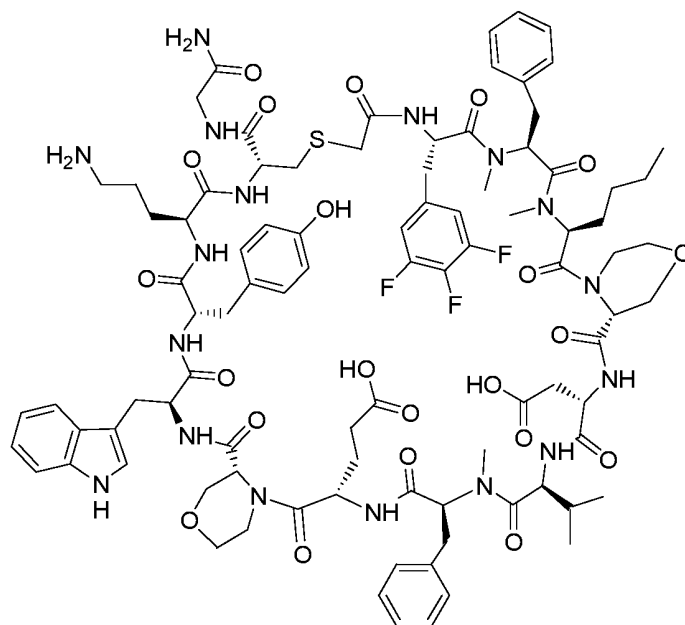
Получение соединения согласно примеру 9281



Соединение согласно примеру 9281

Неочищенное вещество согласно примеру 9281 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 56,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 942,25 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 942,25 (M+2H).

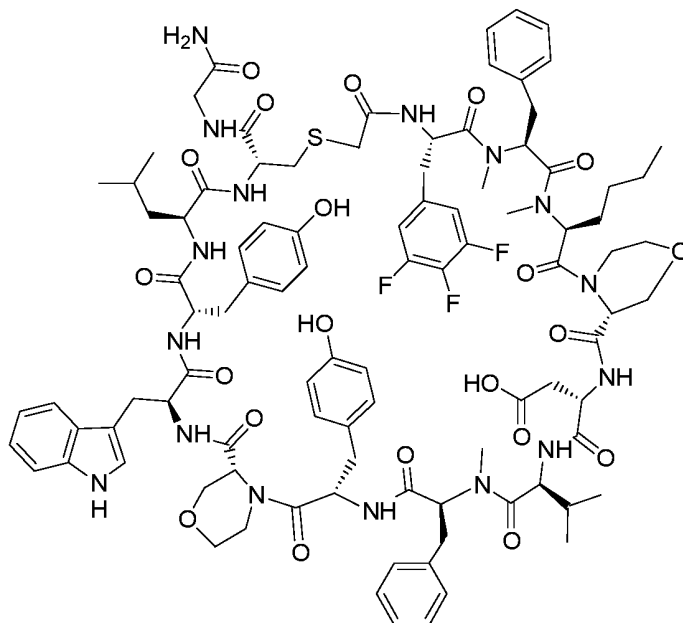
Получение соединения согласно примеру 9282



Соединение согласно примеру 9282

Неочищенное вещество согласно примеру 9282 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).

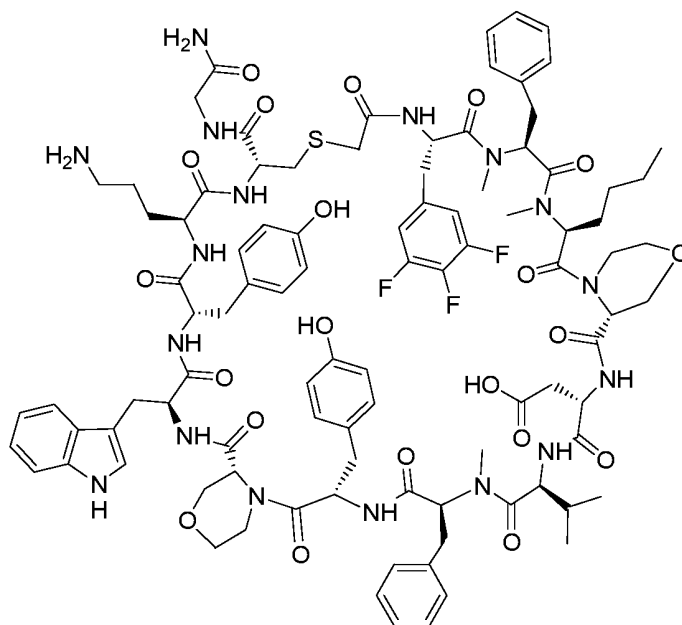
Получение соединения согласно примеру 9283



Соединение согласно примеру 9283

Неочищенное вещество согласно примеру 9283 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 52,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 967,65 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,42 мин; ESI-MS(+) m/z 967,90 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9284



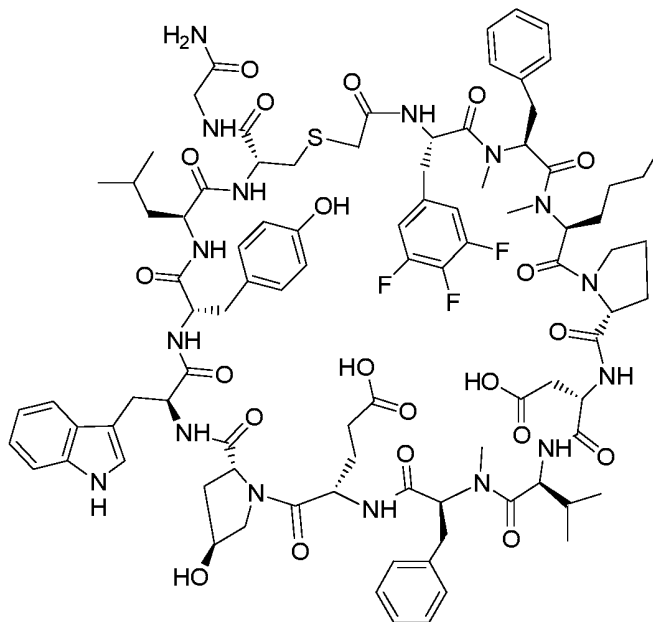
Соединение согласно примеру 9284

Неочищенное вещество согласно примеру 9284 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 967,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,16 мин; ESI-MS(+) m/z 968,25 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9285



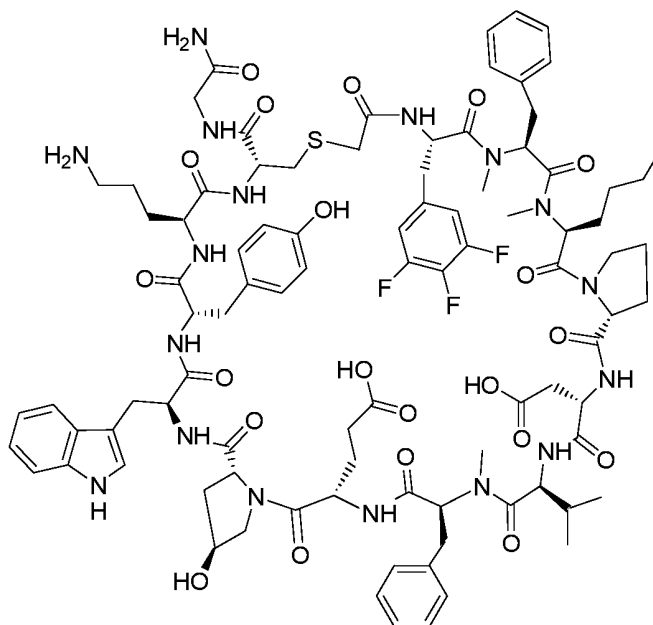
Соединение согласно примеру 9285

Неочищенное вещество согласно примеру 9285 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 50,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 942,75 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 942,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9286



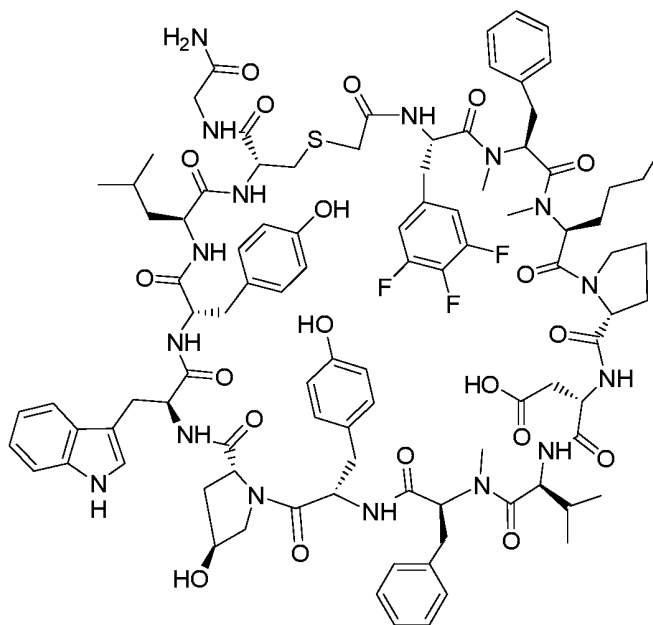
Соединение согласно примеру 9286

Неочищенное вещество согласно примеру 9286 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 59,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(-) m/z 941,10 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,33 мин; ESI-MS(+) m/z 943,35 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9287



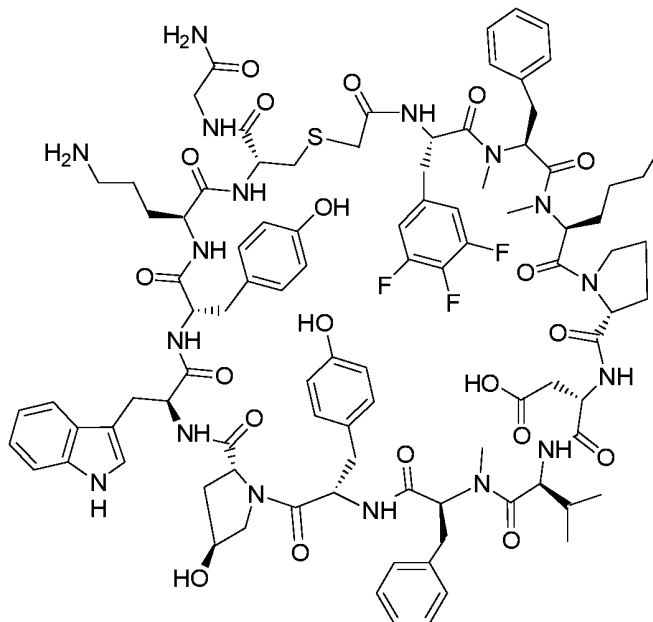
Соединение согласно примеру 9287

Неочищенное вещество согласно примеру 9287 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 47,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,85 мин; ESI-MS(+) m/z 960,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 959,50 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9288



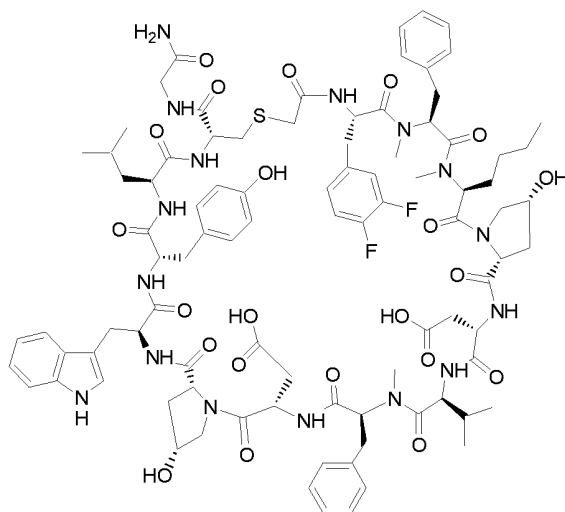
Соединение согласно примеру 9288

Неочищенное вещество согласно примеру 9288 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(-) m/z 958,10 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,48 мин; ESI-MS(+) m/z 960,15 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9289



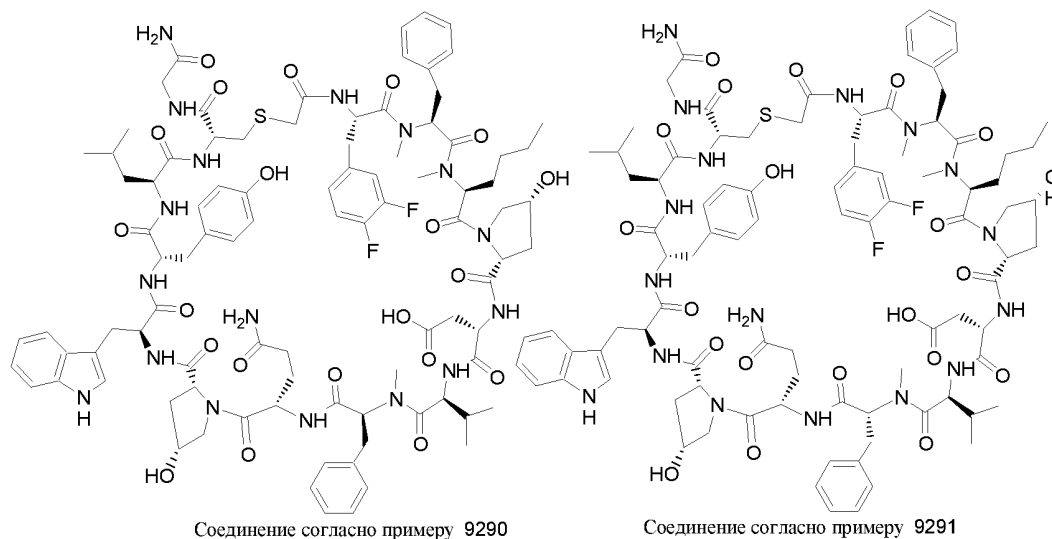
Соединение согласно примеру 9289

Соединение согласно примеру 9289 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(-) m/z 931,75 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,33 мин; ESI-MS(+) m/z 933,60 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9290 и 9291



Соединения согласно примерам 9290 и 9291 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9290 составлял 4,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9291 составлял 9,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Соединение согласно примеру 9290

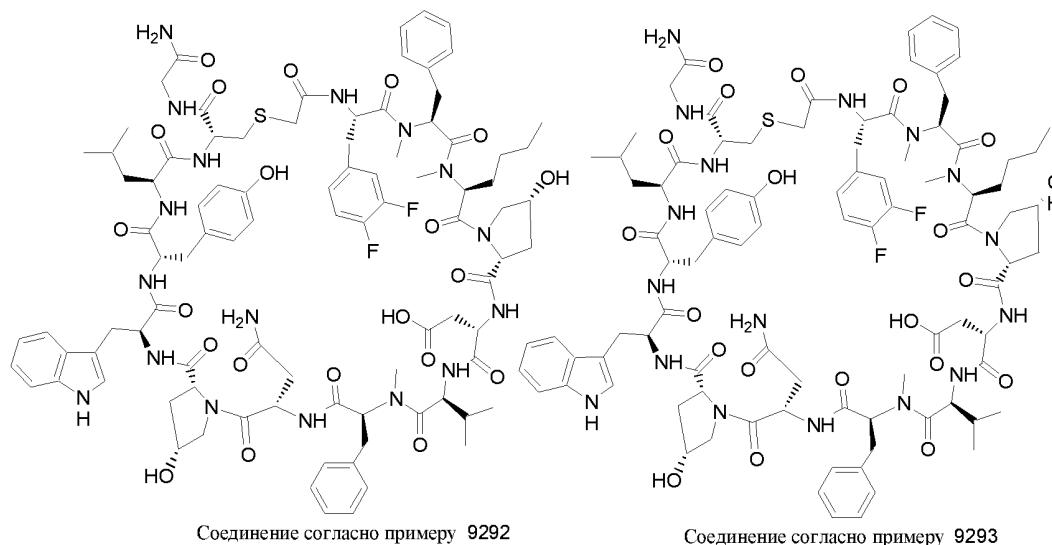
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(-) m/z 938,90 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z 941,10 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9291

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 938,10 (M-2H).

Получение соединений согласно примерам 9292 и 9293



Соединения согласно примерам 9292 и 9293 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20

мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9292 составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9293 составлял 2,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

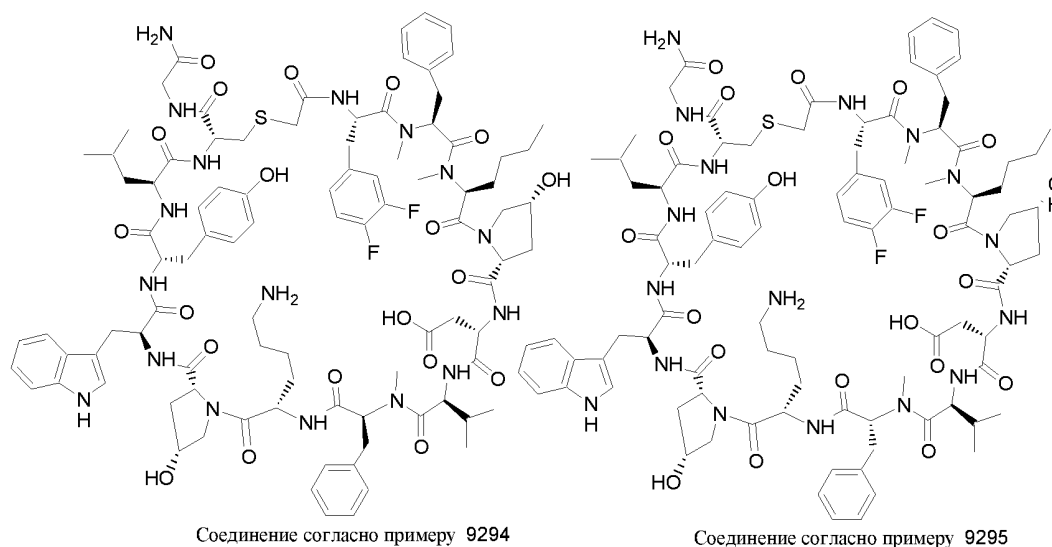
Соединение согласно примеру 9292

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,39 мин; ESI-MS(+) m/z 934,25 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9293

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,39 мин; ESI-MS(+) m/z 934,15 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9294 и 9295



Соединения согласно примерам 9294 и 9295 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А:

5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9294 составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9295 составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

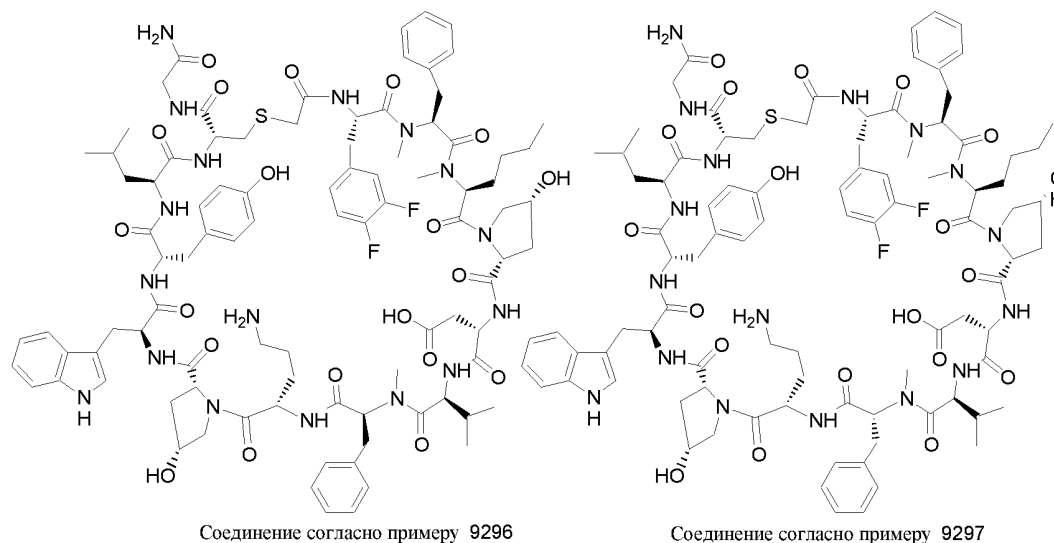
Соединение согласно примеру 9294

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 940,95 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9295

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 940,90 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9296 и 9297



Соединения согласно примерам 9296 и 9297 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9296 составлял 11,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9297 составлял 10,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Соединение согласно примеру 9296

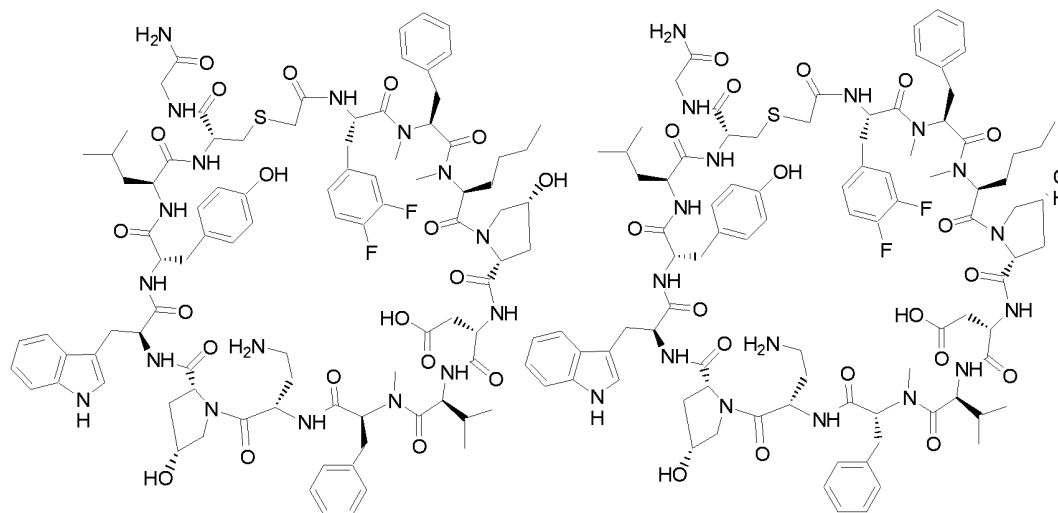
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 933,25 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 933,15 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9297

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 933,05 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9298 и 9299



Соединение согласно примеру 9298

Соединение согласно примеру 9299

Соединения согласно примерам 9298 и 9299 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9298 составлял 4,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9299 составлял 4,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Соединение согласно примеру 9298

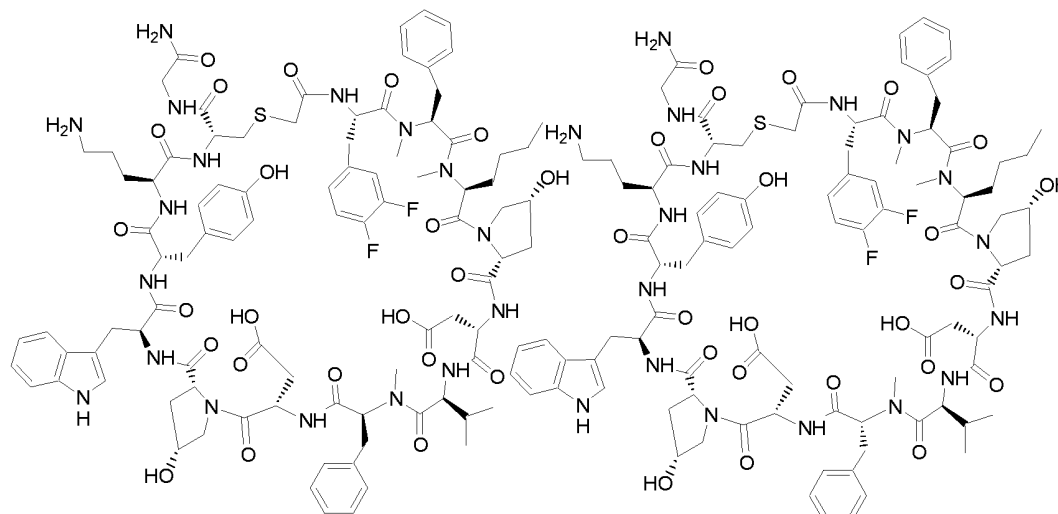
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 927,30 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9299

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 926,85 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 927,7 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9300 и 9301



Соединение согласно примеру 9300

Соединение согласно примеру 9301

Соединения согласно примерам 9300 и 9301 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9300 составлял 8,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%. Выход соединения согласно примеру 9301 составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Соединение согласно примеру 9300

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 935,10 (M+2H).

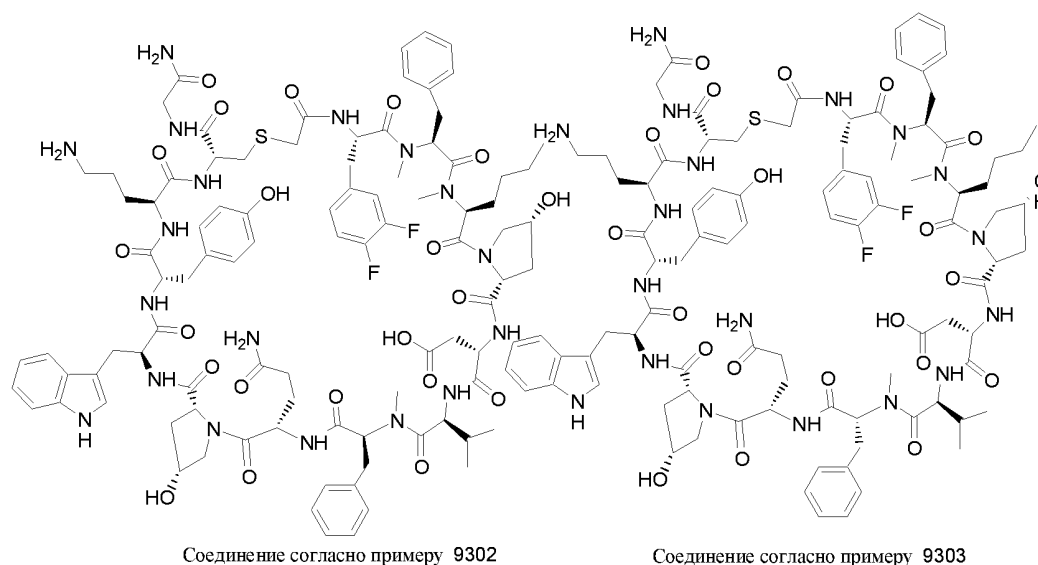
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,24 мин; ESI-MS(+) m/z 934,85 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9301

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 935,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 935,05 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9302 и 9303



Соединения согласно примерам 9302 и 9303 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9302 составлял 14,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9303 составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

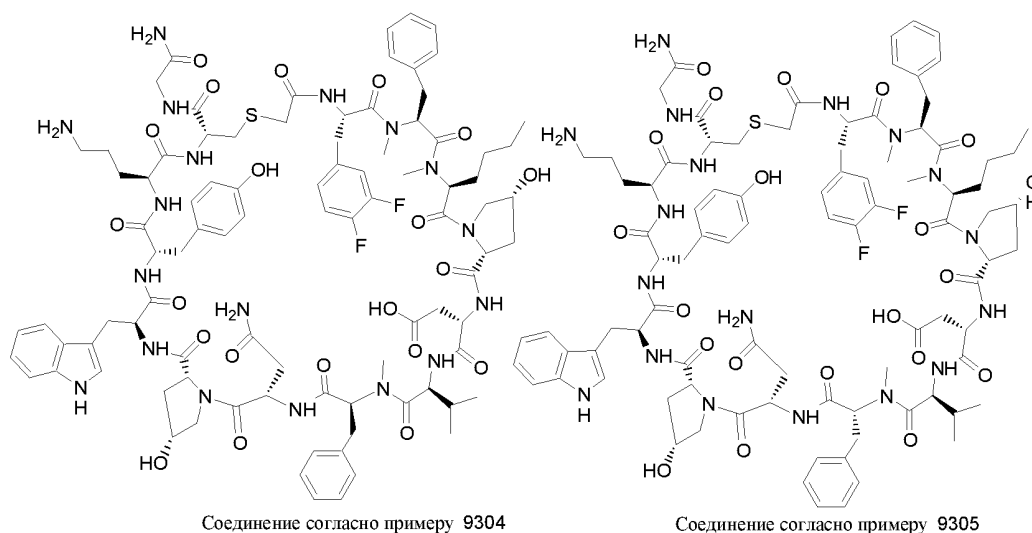
Соединение согласно примеру 9302

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(-) m/z 939,55 (M-2H).

Соединение согласно примеру 9303

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(-) m/z 939,25 (M-2H).

Получение соединений согласно примерам 9304 и 9305



Соединения согласно примерам 9304 и 9305 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9304 составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9305 составлял 10,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

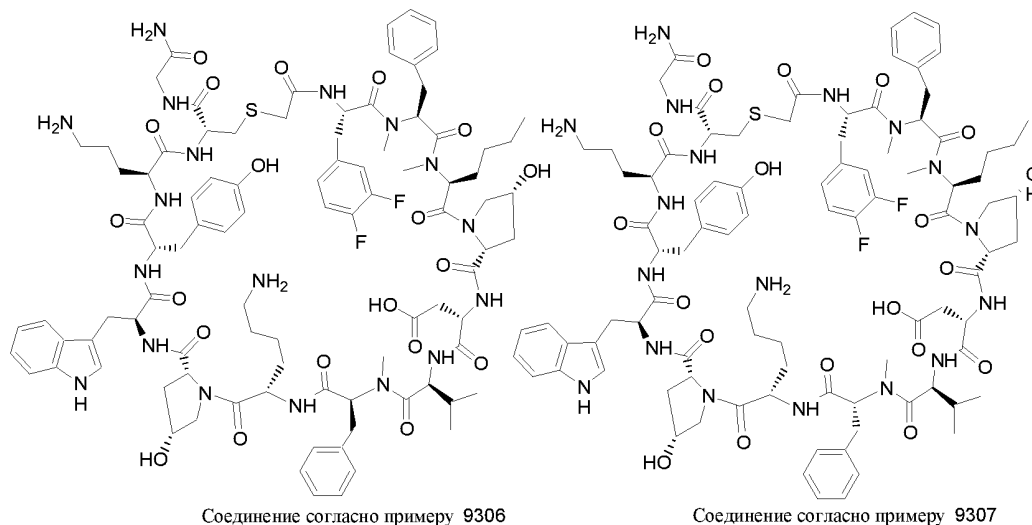
Соединение согласно примеру 9304

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 934,75 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9305

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9306 и 9307



Соединения согласно примерам 9306 и 9307 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9306 составлял 1,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9307 составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9306

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 940,9 (M+2H).

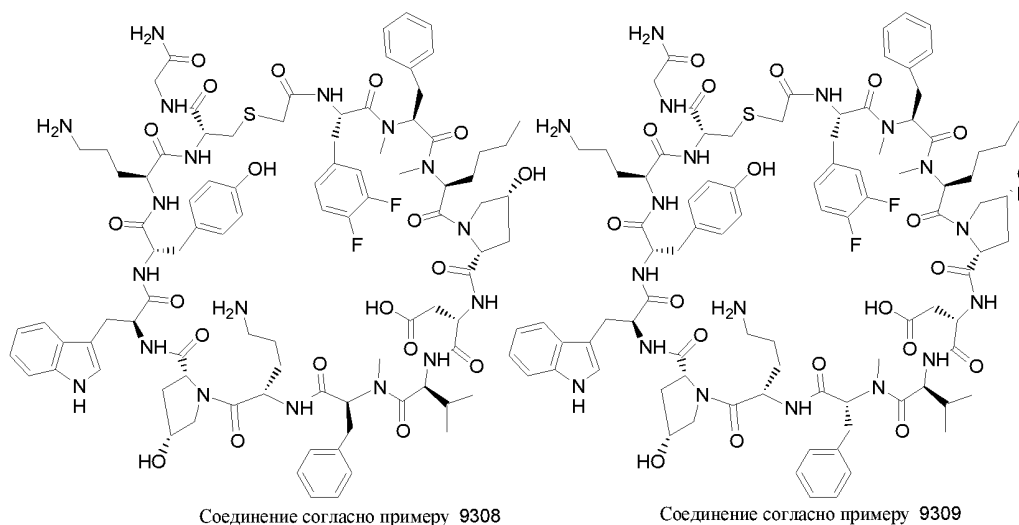
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z 941,0 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9307

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 941,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,30 мин; ESI-MS(+) m/z 940,9 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9308 и 9309



Соединения согласно примерам 9308 и 9309 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 40 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9308 составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%. Выход соединения согласно примеру 9309 составлял 4,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9308

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 934,3 (M+2H).

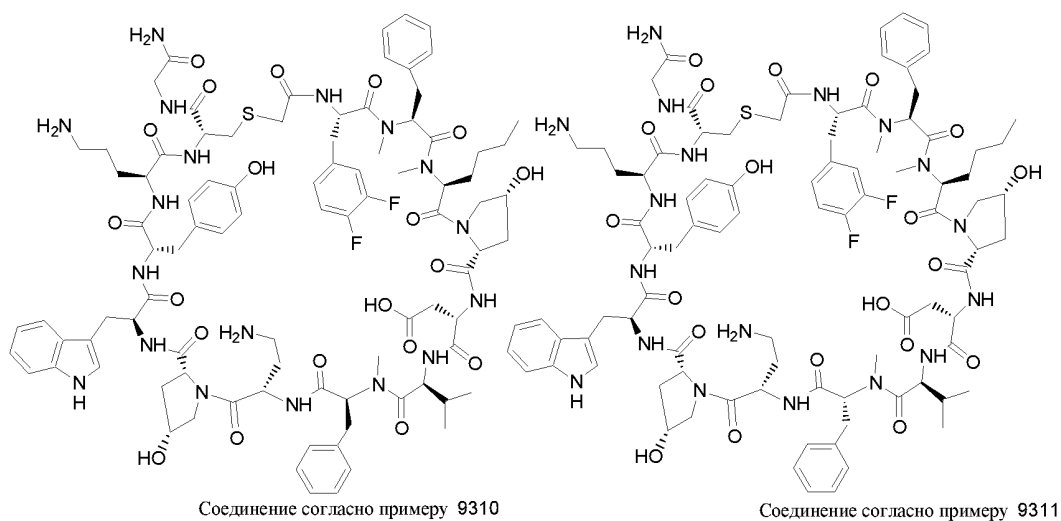
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 934,3 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9309

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 934,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,28 мин; ESI-MS(+) m/z 934,2 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9310 и 9311



Соединения согласно примерам 9310 и 9311 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 40 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость

элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9310 составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%. Выход соединения согласно примеру 9311 составлял 1,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9310

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 926,8 (M+2H).

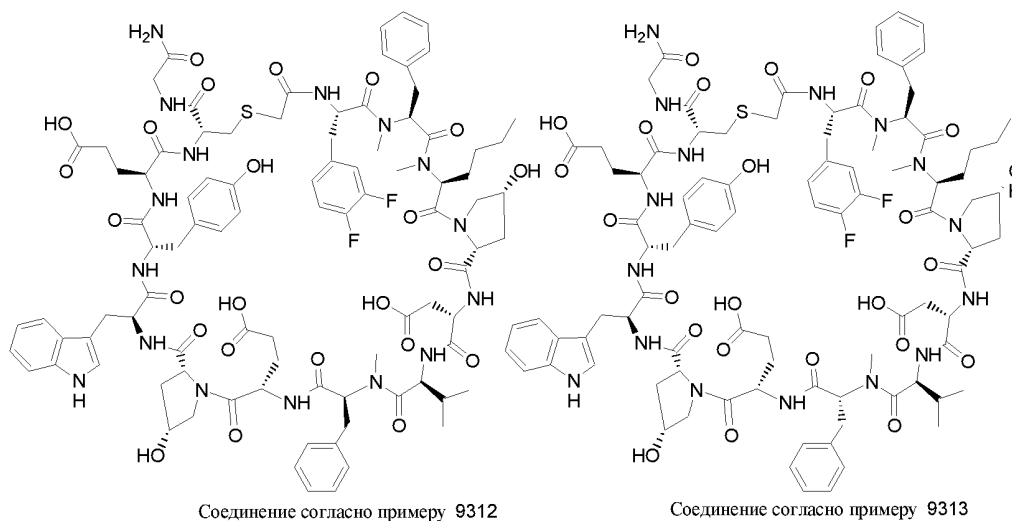
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 926,8 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9311

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 927,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,29 мин; ESI-MS(+) m/z 926,8 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9312 и 9313



Соединения согласно примерам 9312 и 9313 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции,

содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевые продукты, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9312 составлял 3,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9313 составлял 1,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Соединение согласно примеру 9312

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 949,7 (M+2H).

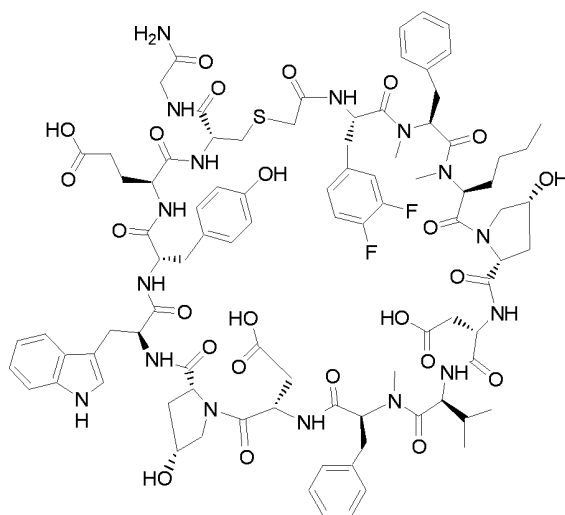
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 949,9 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9313

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 949,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 950,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9314



Соединение согласно примеру 9314

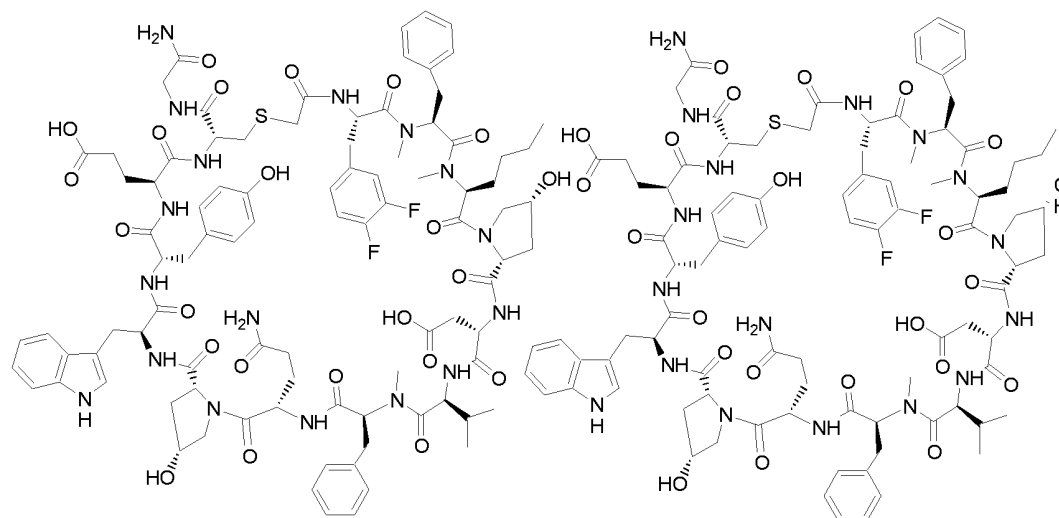
Соединения согласно примерам 9314 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9314

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 942,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 942,9 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9315 и 9316



Соединение согласно примеру 9315

Соединение согласно примеру 9316

Соединения согласно примерам 9315 и 9316 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1%

трифторуксусной кислоты; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход соединения согласно примеру 9315 составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Выход соединения согласно примеру 9316 составлял 1,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Соединение согласно примеру 9315

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 948,3 (M+2H).

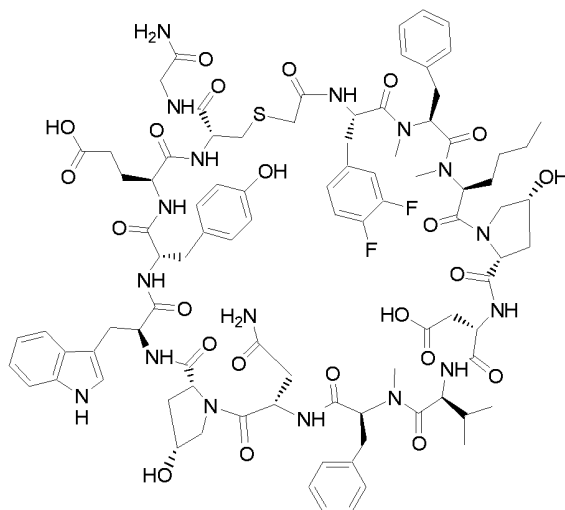
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 948,8 (M+2H).

Соединение согласно примеру 9316

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 948,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 948,9 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 9317



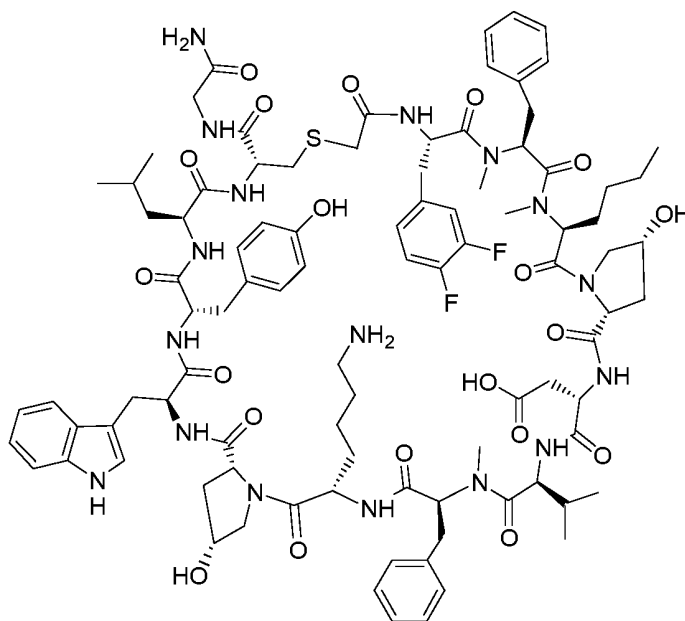
Соединение согласно примеру 9317

Соединения согласно примерам 9317 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 942,30 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,21 мин; ESI-MS(+) m/z 942,05 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9318

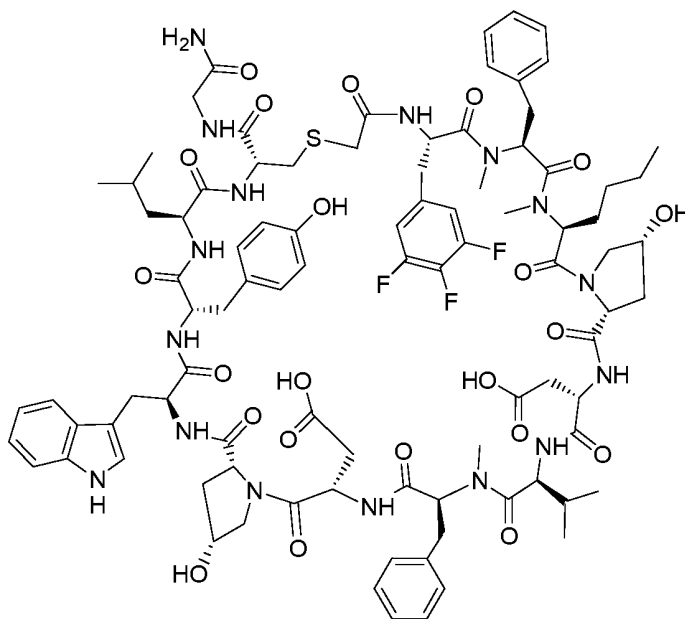


Соединение согласно примеру 9318

Неочищенное вещество согласно примеру 9318 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,11 мин; ESI-MS(+) m/z 941,45 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9319



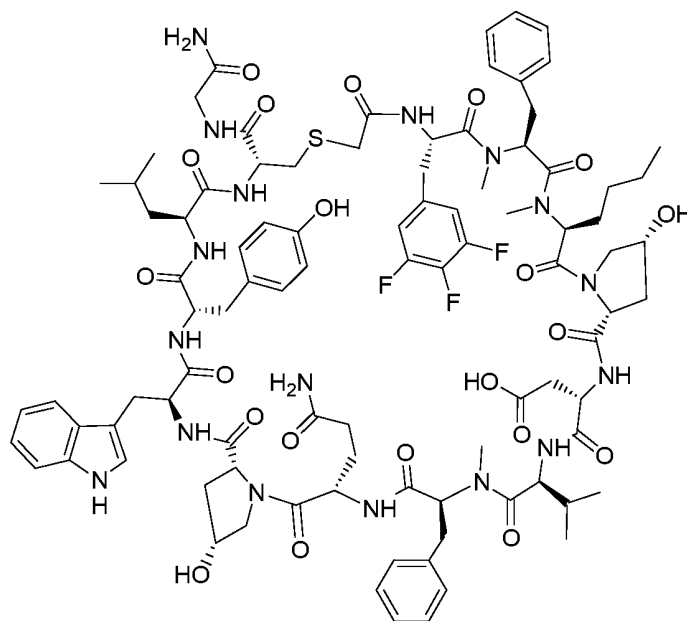
Соединение согласно примеру 9319

Неочищенное вещество согласно примеру 9319 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 944,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 944,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9320



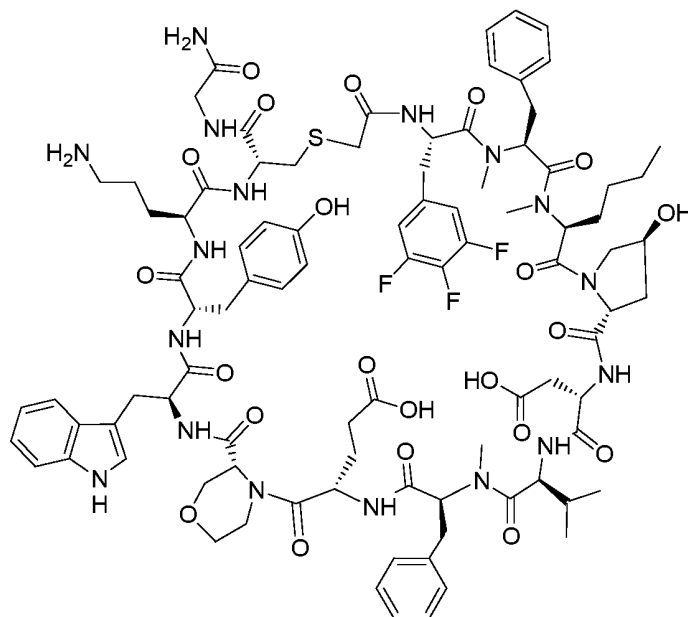
Соединение согласно примеру 9320

Неочищенное вещество согласно примеру 9320 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 950,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).

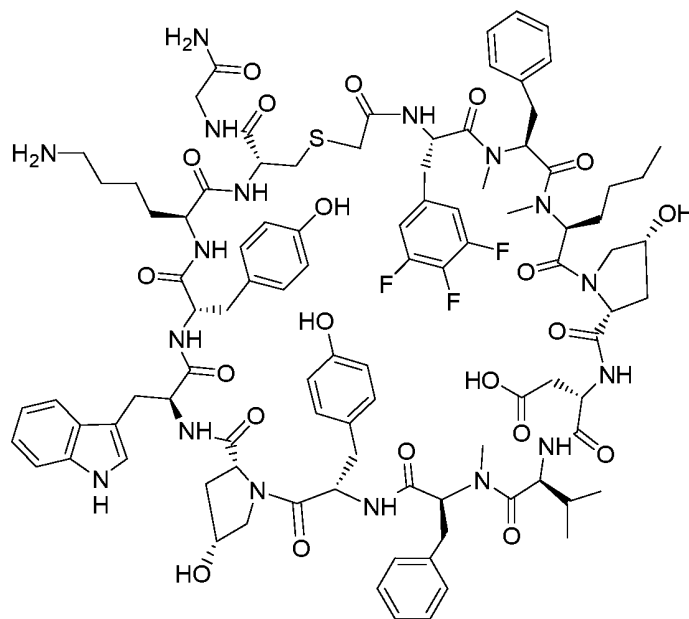
Получение соединения согласно примеру 9321



Соединение согласно примеру 9321

Неочищенное вещество согласно примеру 9321 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10,1-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 951,7 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,00 мин; ESI-MS(+) m/z 951,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9322



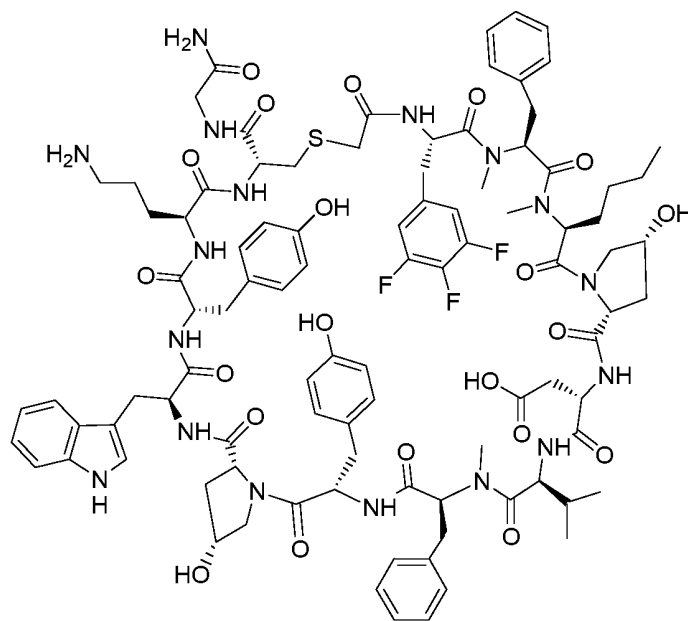
Соединение согласно примеру 9322

Неочищенное вещество согласно примеру 9322 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 975,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 975,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9323



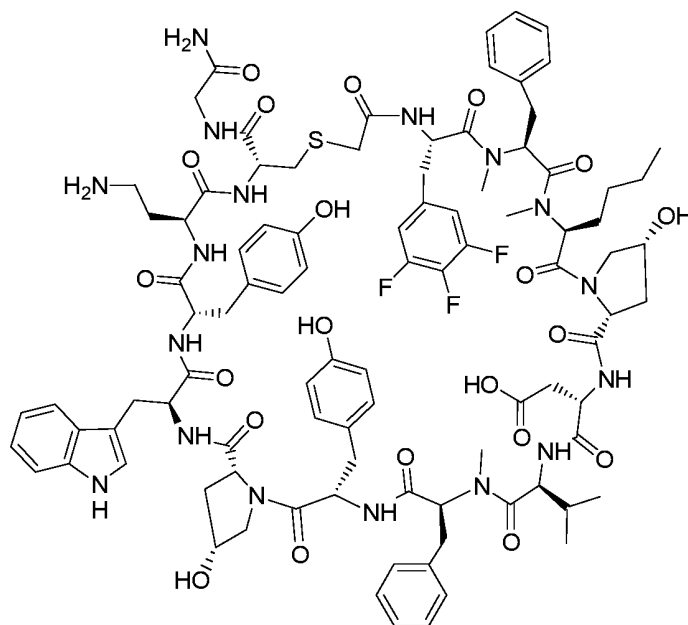
Соединение согласно примеру 9323

Неочищенное вещество согласно примеру 9323 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 968,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 968,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9324



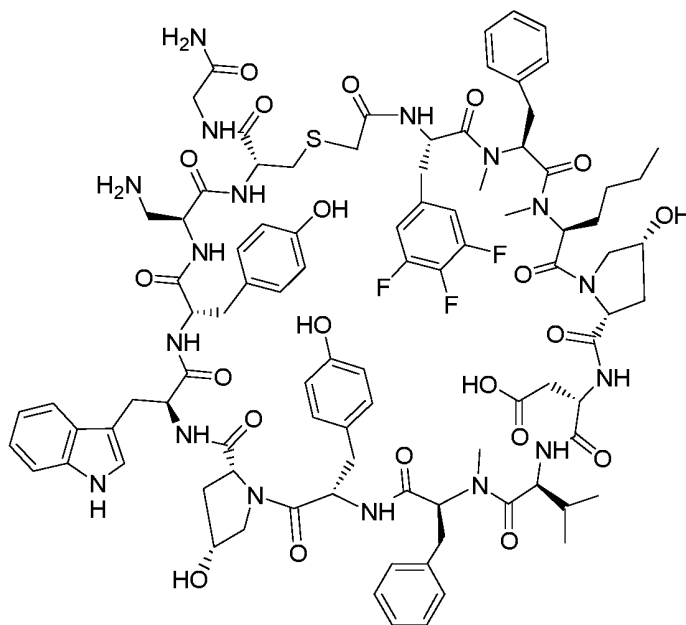
Соединение согласно примеру 9324

Неочищенное вещество согласно примеру 9324 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 961,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 961,5 (M+2H).

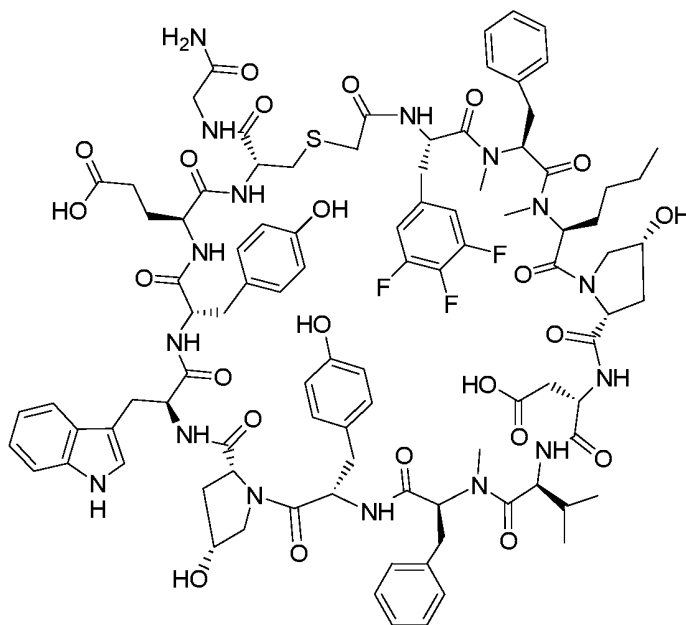
Получение соединения согласно примеру 9325



Соединение согласно примеру 9325

Неочищенное вещество согласно примеру 9325 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(-) m/z 952,2 (M-2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,02 мин; ESI-MS(+) m/z 954,3 (M+2H).

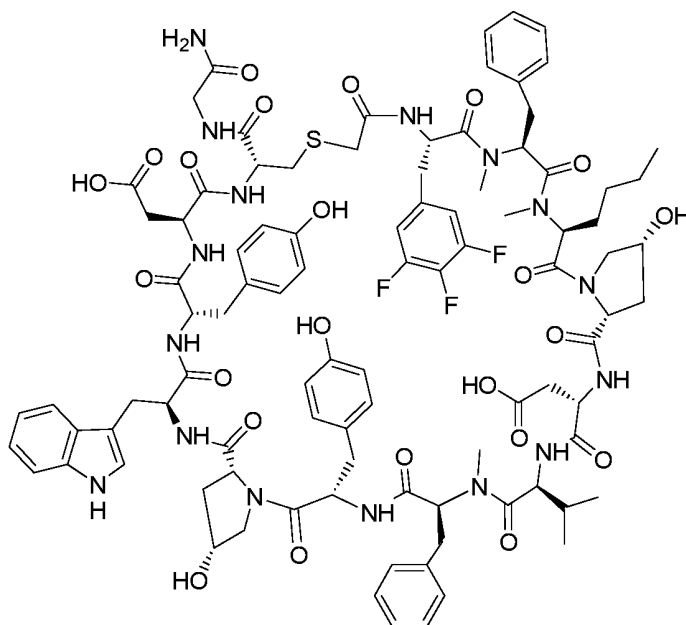
Получение соединения согласно примеру 9326



Соединение согласно примеру 9326

Неочищенное вещество согласно примеру 9326 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 976,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 976,2 (M+2H).

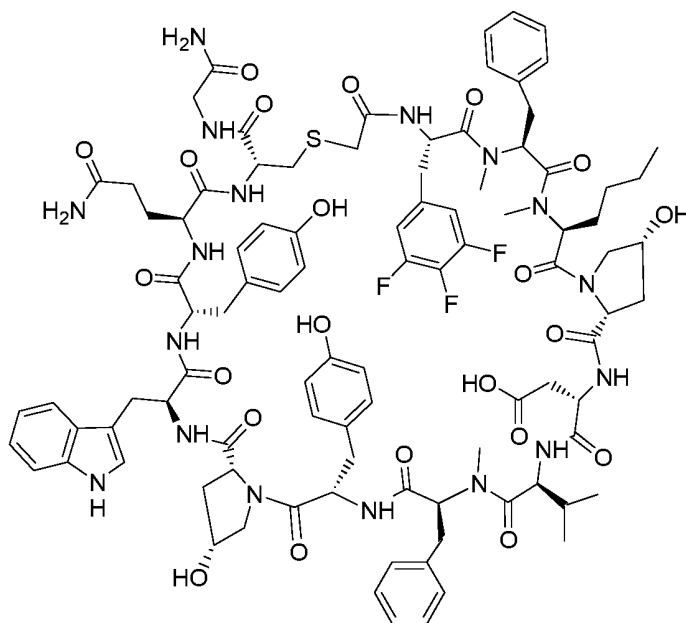
Получение соединения согласно примеру 9327



Соединение согласно примеру 9327

Неочищенное вещество согласно примеру 9327 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 968,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 968,9 (M+2H).

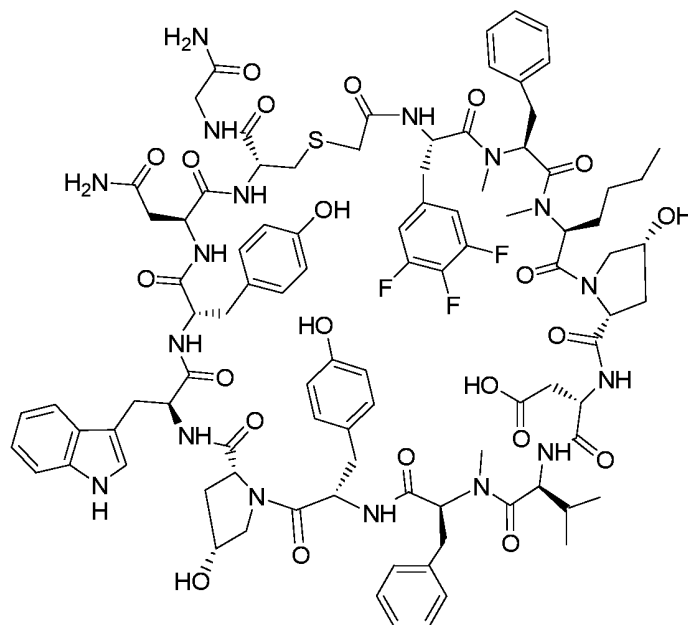
Получение соединения согласно примеру 9328



Соединение согласно примеру 9328

Неочищенное вещество согласно примеру 9328 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-90% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 975,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 975,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9329



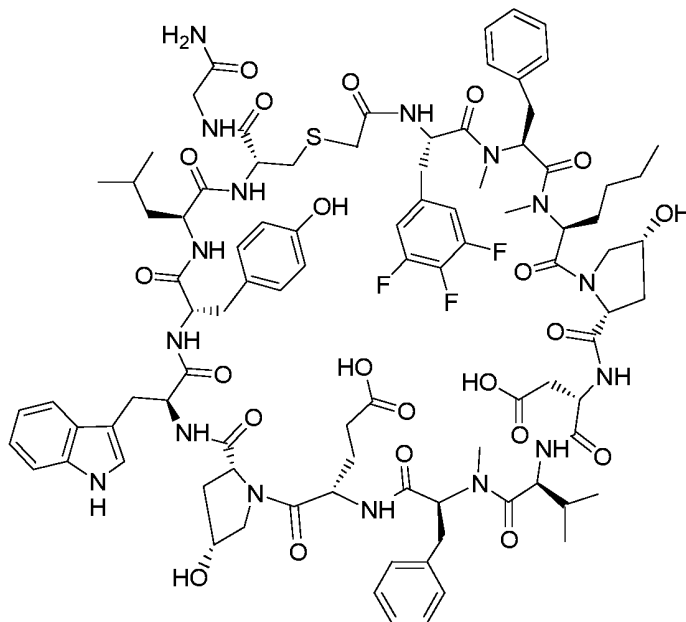
Соединение согласно примеру 9329

Неочищенное вещество согласно примеру 9329 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-90% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 968,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 968,2 (M+2H).

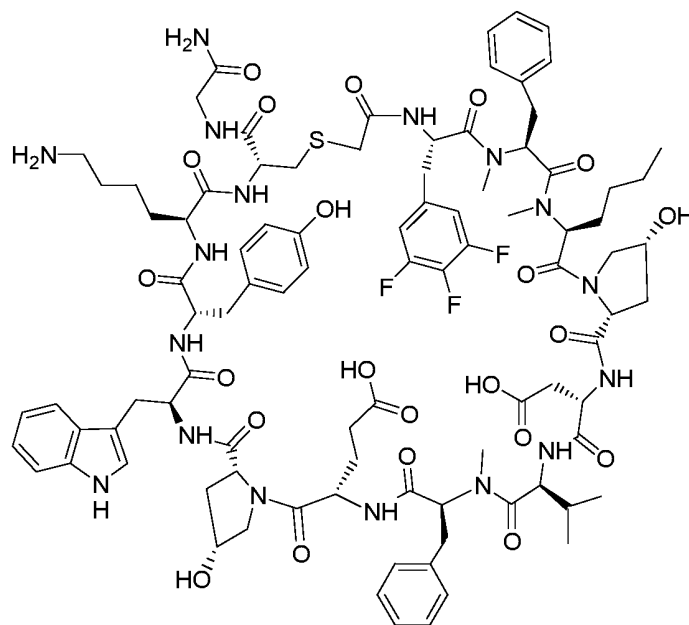
Получение соединения согласно примеру 9330



Соединение согласно примеру 9330

Неочищенное вещество согласно примеру 9330 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 951,1 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 950,7 (M+2H).

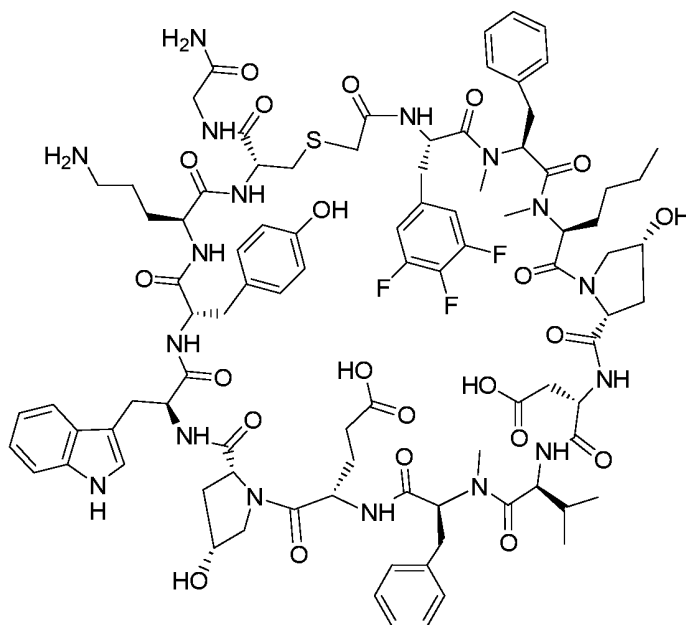
Получение соединения согласно примеру 9331



Соединение согласно примеру 9331

Неочищенное вещество согласно примеру 9331 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 958,5 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 958,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9332



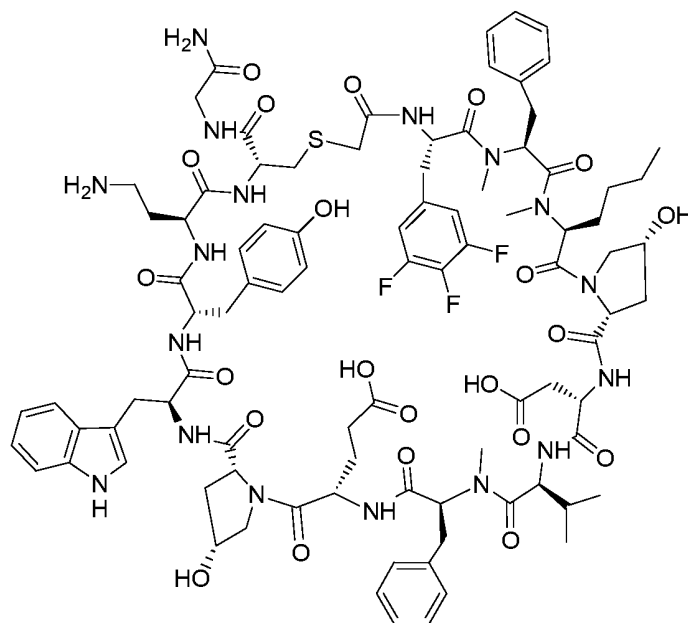
Соединение согласно примеру 9332

Неочищенное вещество согласно примеру 9332 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,92 мин; ESI-MS(+) m/z 951,0 (M+2H).

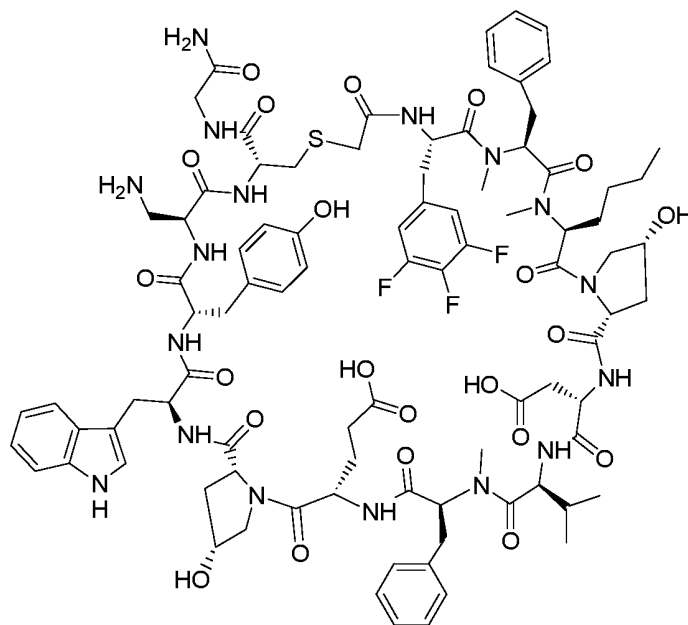
Получение соединения согласно примеру 9333



Соединение согласно примеру 9333

Неочищенное вещество согласно примеру 9333 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 944,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 944,3 (M+2H).

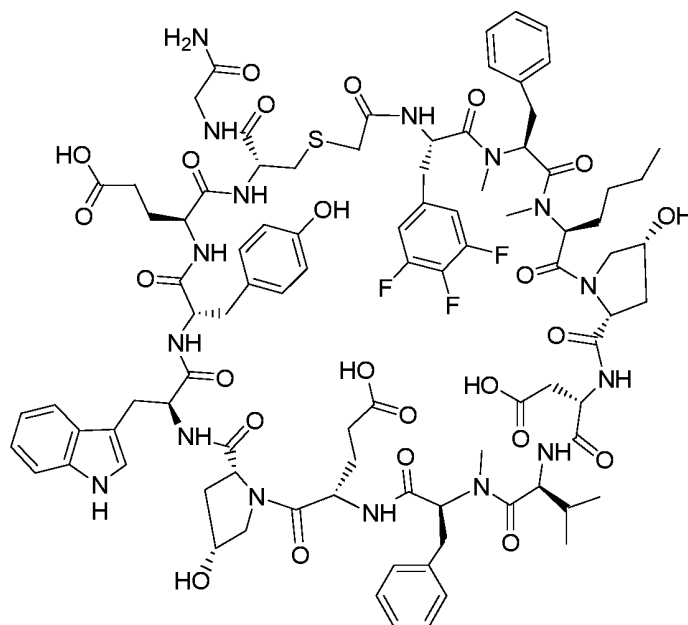
Получение соединения согласно примеру 9334



Соединение согласно примеру 9334

Неочищенное вещество согласно примеру 9334 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 937,5 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 937,4 (M+2H).

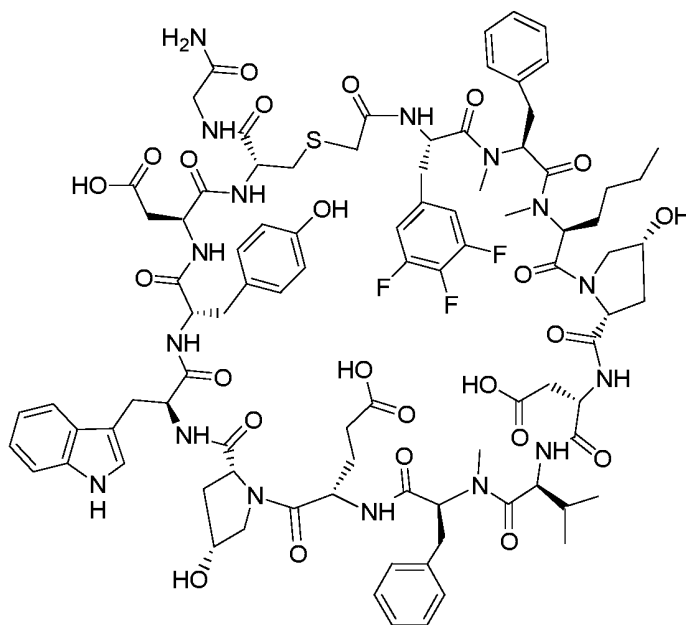
Получение соединения согласно примеру 9335



Соединение согласно примеру 9335

Неочищенное вещество согласно примеру 9335 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 959,3 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 959,0 (M+2H).

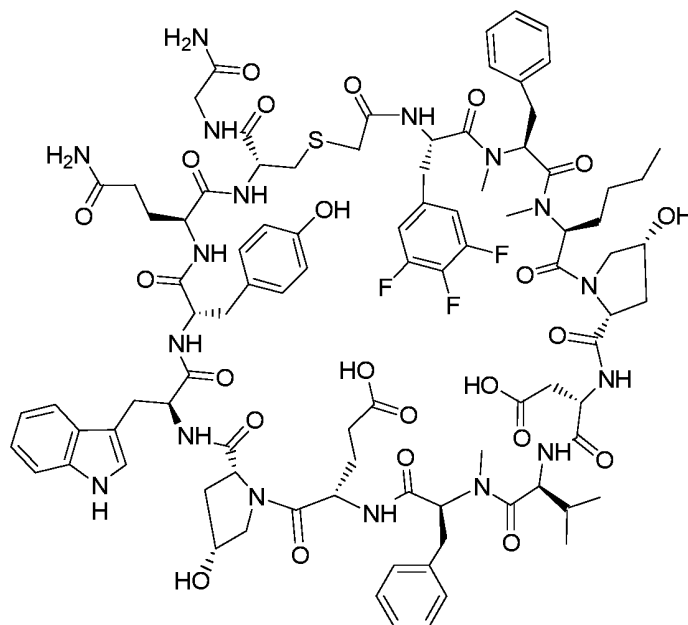
Получение соединения согласно примеру 9336



Соединение согласно примеру 9336

Неочищенное вещество согласно примеру 9336 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 952,0 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 951,7 (M+2H).

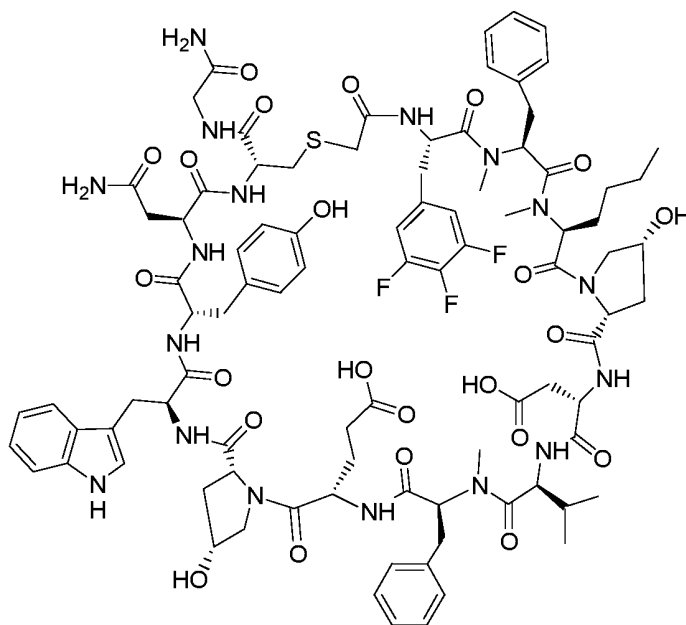
Получение соединения согласно примеру 9337



Соединение согласно примеру 9337

Неочищенное вещество согласно примеру 9337 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 959,2 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 958,8 (M+2H).

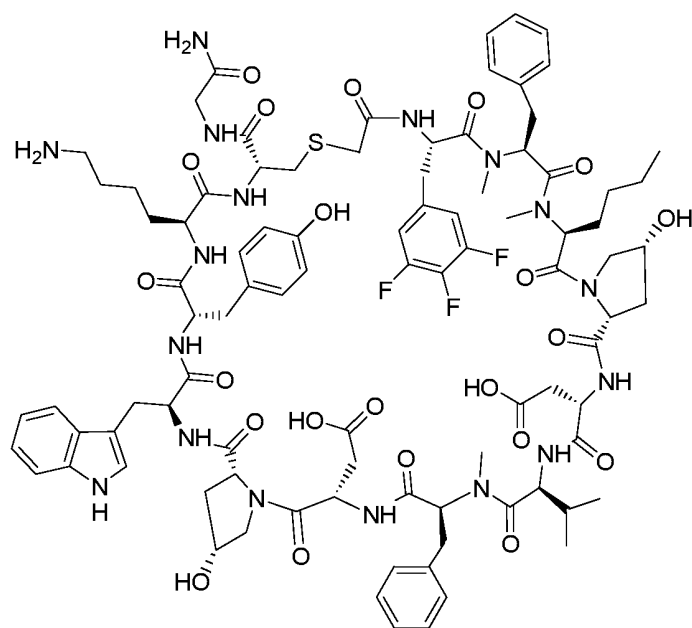
Получение соединения согласно примеру 9338



Соединение согласно примеру 9338

Неочищенное вещество согласно примеру 9338 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 951,5 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 951,7 (M+2H).

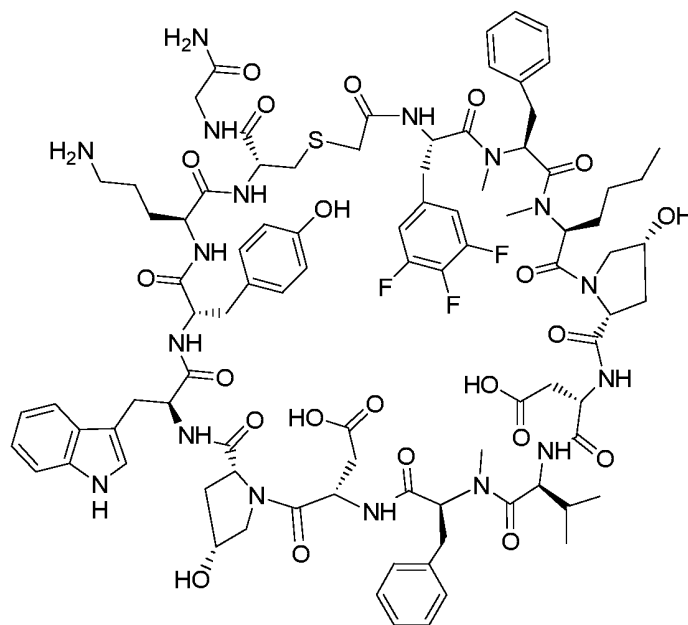
Получение соединения согласно примеру 9345



Соединение согласно примеру 9345

Неочищенное вещество согласно примеру 9345 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 43,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 951,35 (M+2H).

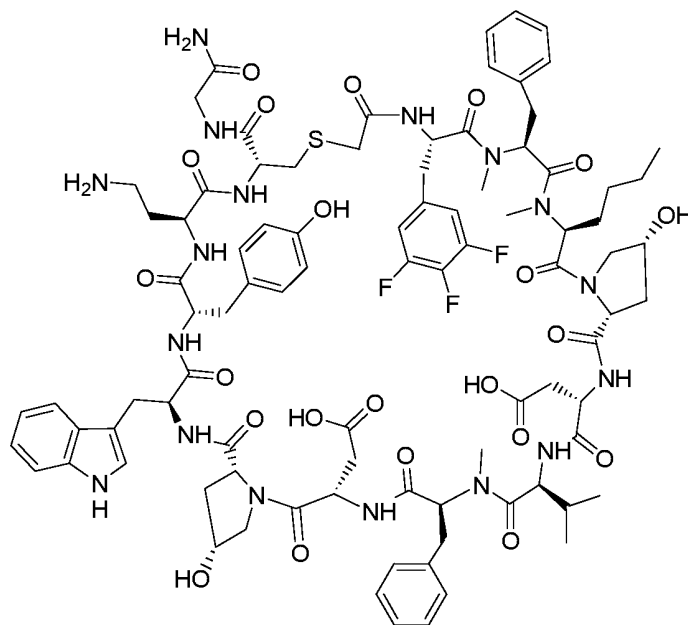
Получение соединения согласно примеру 9346



Соединение согласно примеру 9346

Неочищенное вещество согласно примеру 9346 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 944,35 (M+2H).

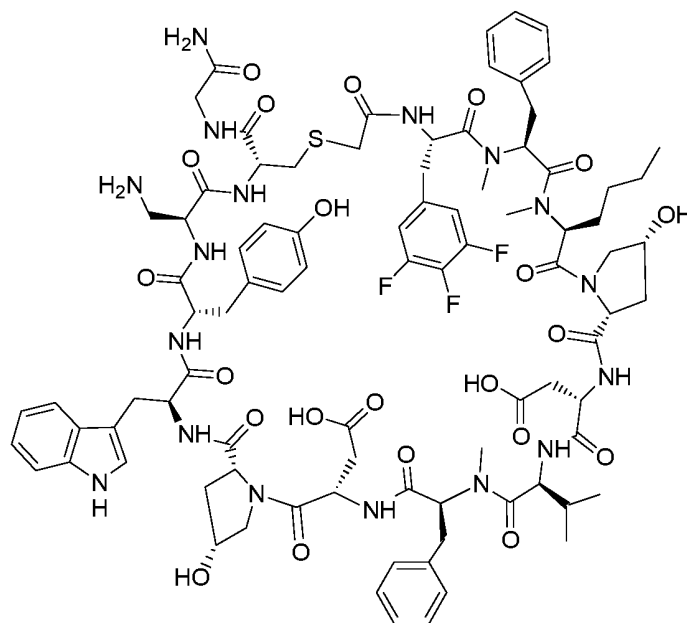
Получение соединения согласно примеру 9347



Соединение согласно примеру 9347

Неочищенное вещество согласно примеру 9347 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 45,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 937,30 (M+2H).

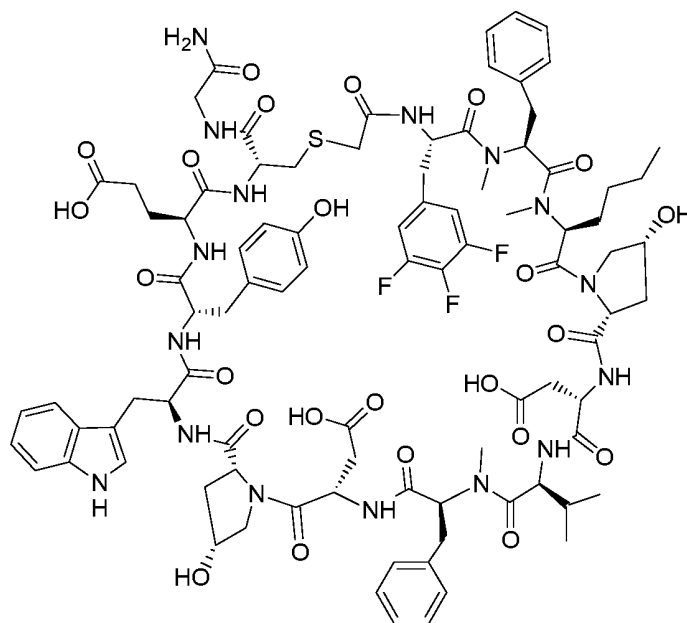
Получение соединения согласно примеру 9348



Соединение согласно примеру 9348

Неочищенное вещество согласно примеру 9348 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,17 мин; ESI-MS(+) m/z 930,35 (M+2H).

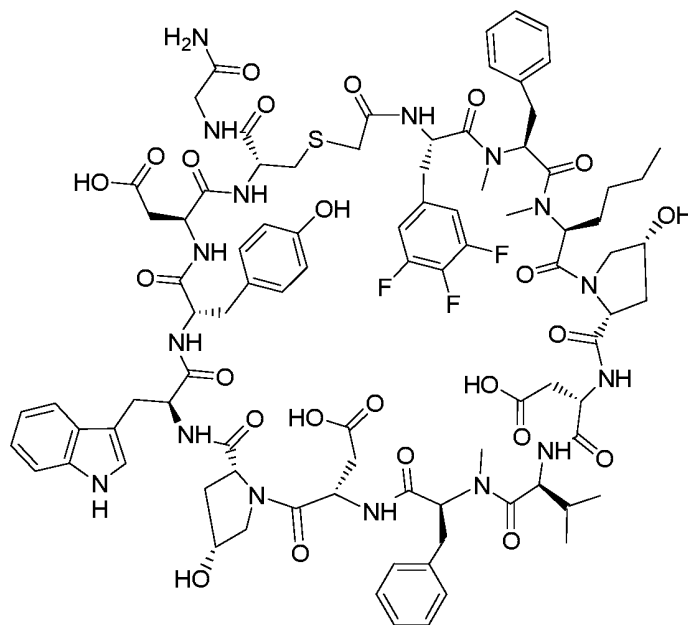
Получение соединения согласно примеру 9349



Соединение согласно примеру 9349

Неочищенное вещество согласно примеру 9349 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 951,70 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 951,65 (M+2H).

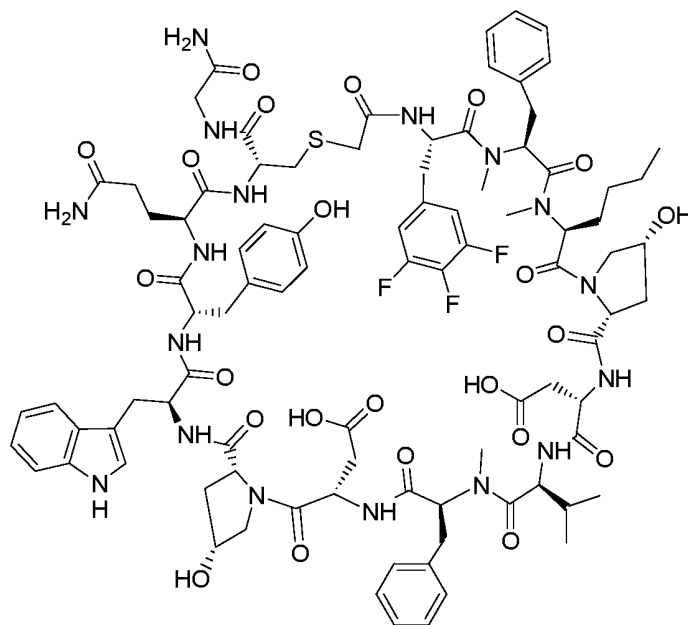
Получение соединения согласно примеру 9350



Соединение согласно примеру 9350

Неочищенное вещество согласно примеру 9350 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(-) m/z 942,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 944,8 (M+2H).

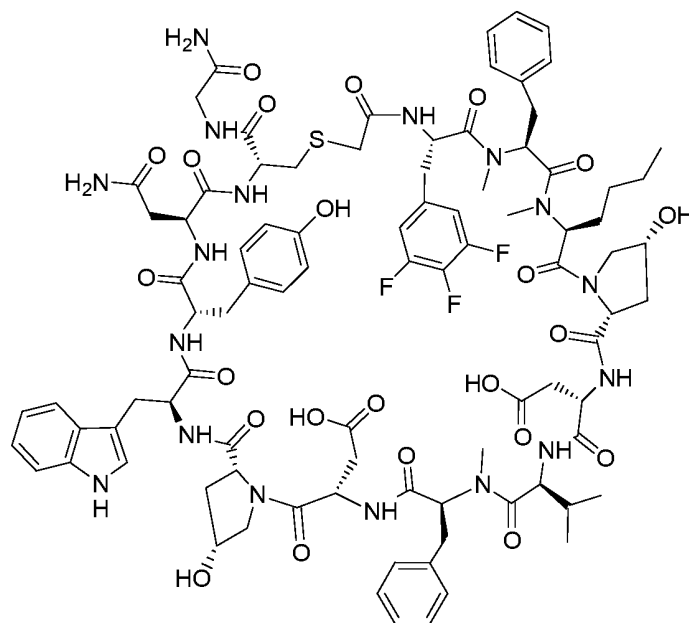
Получение соединения согласно примеру 9351



Соединение согласно примеру 9351

Неочищенное вещество согласно примеру 9351 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 45,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(-) m/z 950,0 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/ 951,3 (M+2H).

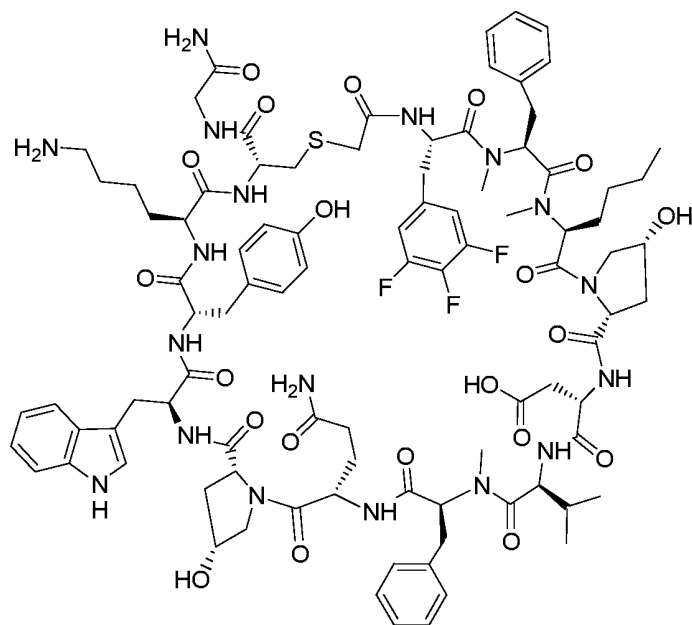
Получение соединения согласно примеру 9352



Соединение согласно примеру 9352

Неочищенное вещество согласно примеру 9352 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 40,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(-) m/z 942,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 944,6 (M+2H).

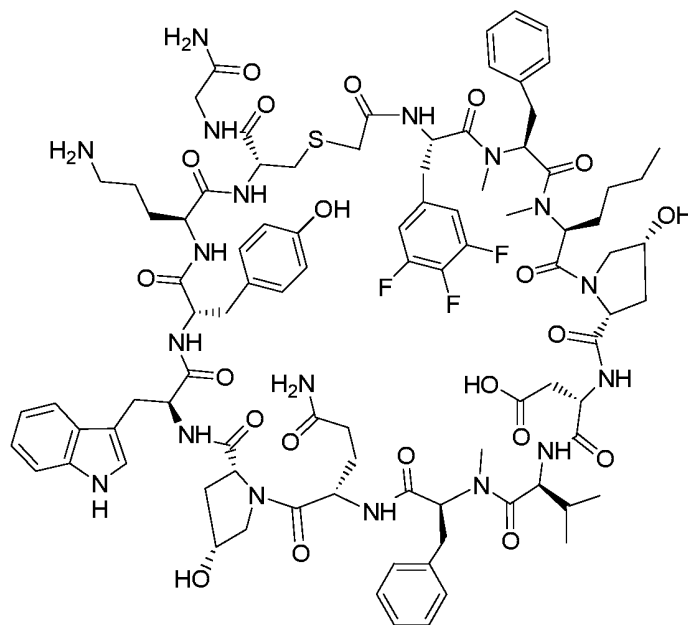
Получение соединения согласно примеру 9353



Соединение согласно примеру 9353

Неочищенное вещество согласно примеру 9353 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(-) m/z 955,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 957,8 (M+2H).

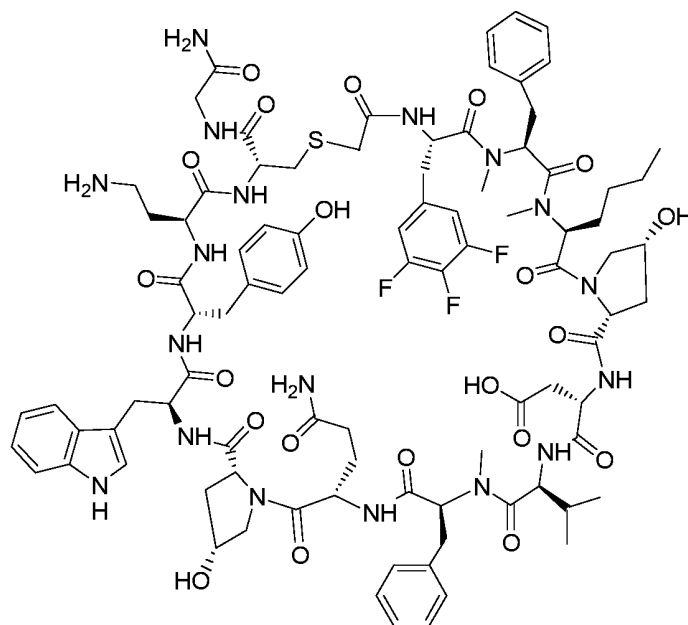
Получение соединения согласно примеру 9354



Соединение согласно примеру 9354

Неочищенное вещество согласно примеру 9354 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9355

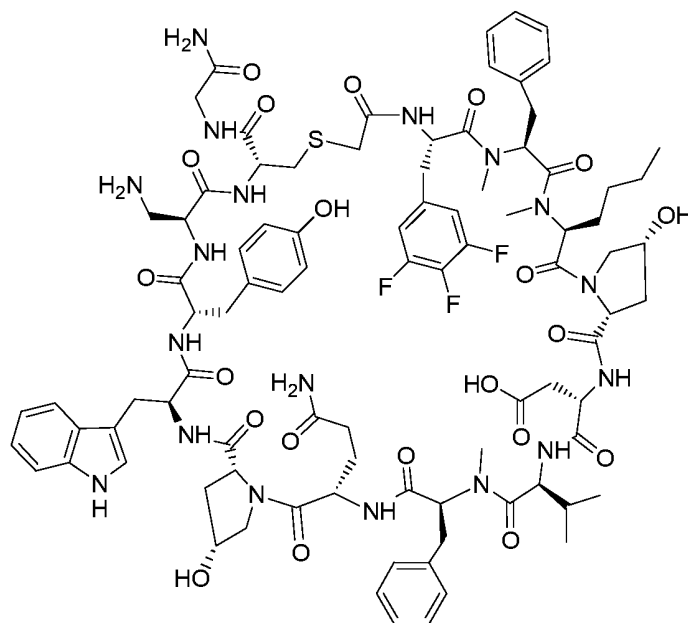


Соединение согласно примеру 9355

Неочищенное вещество согласно примеру 9355 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 941,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(-) m/z 941,6 (M-2H).

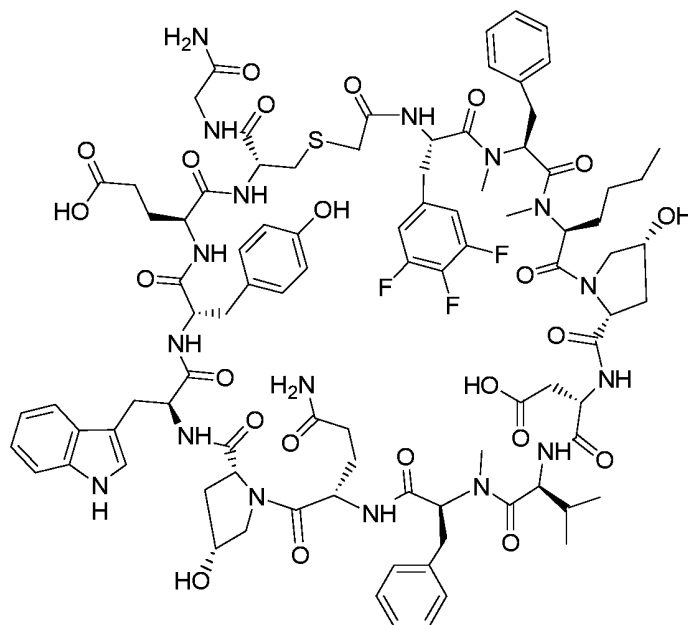
Получение соединения согласно примеру 9356



Соединение согласно примеру 9356

Неочищенное вещество согласно примеру 9356 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(-) m/z 934,7 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 936,8 (M+2H).

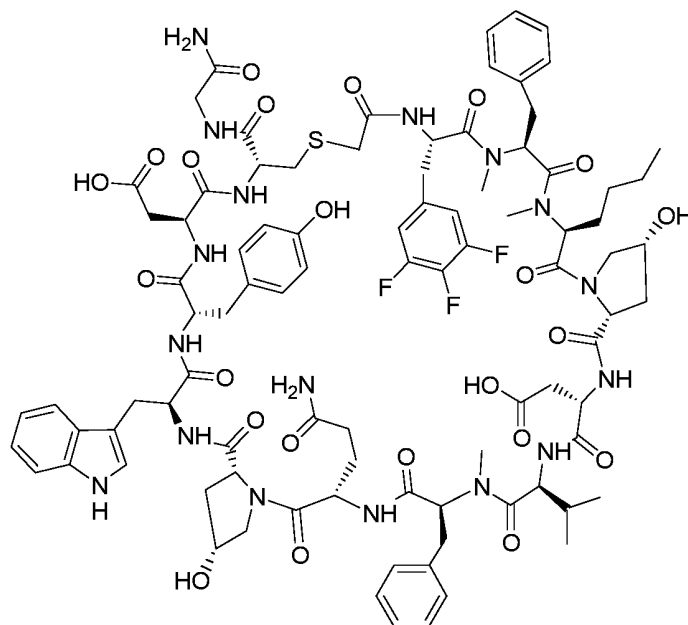
Получение соединения согласно примеру 9357



Соединение согласно примеру 9357

Неочищенное вещество согласно примеру 9357 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 49,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(-) m/z 956,3 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 958,4 (M+2H).

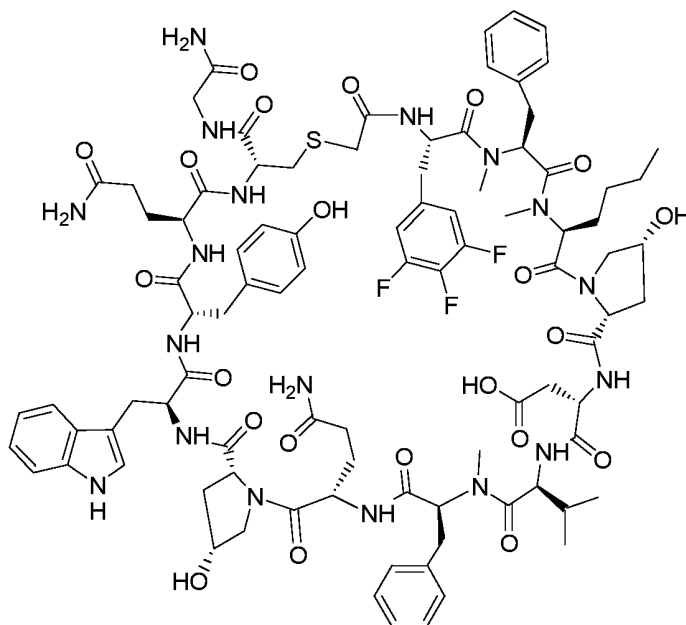
Получение соединения согласно примеру 9358



Соединение согласно примеру 9358

Неочищенное вещество согласно примеру 9358 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(-) m/z 949,9 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 951,3 (M+2H).

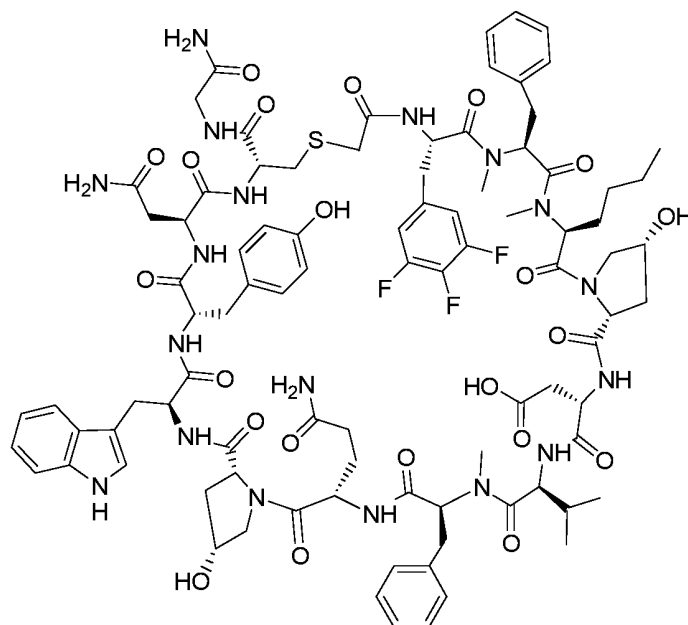
Получение соединения согласно примеру 9359



Соединение согласно примеру 9359

Неочищенное вещество согласно примеру 9359 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 955,7 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 957,8 (M+2H).

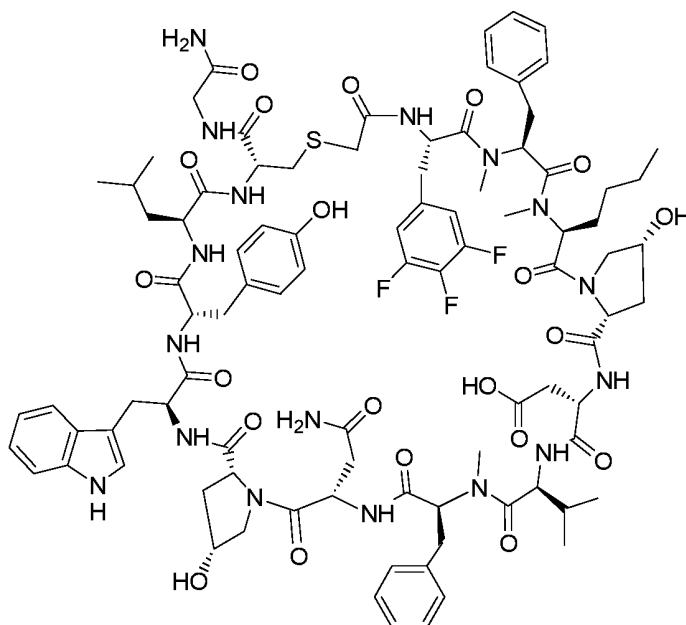
Получение соединения согласно примеру 9360



Соединение согласно примеру 9360

Неочищенное вещество согласно примеру 9360 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(-) m/z 948,9 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M+2H).

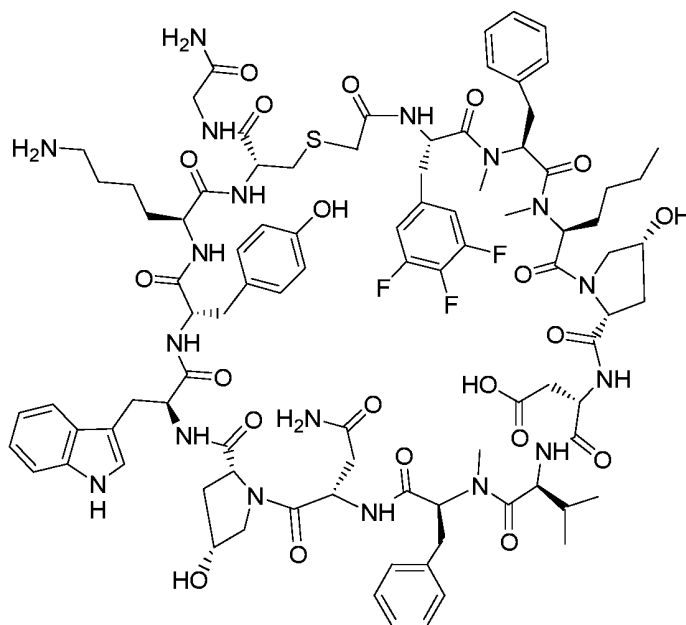
Получение соединения согласно примеру 9361



Соединение согласно примеру 9361

Неочищенное вещество согласно примеру 9361 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(-) m/z 941,2 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).

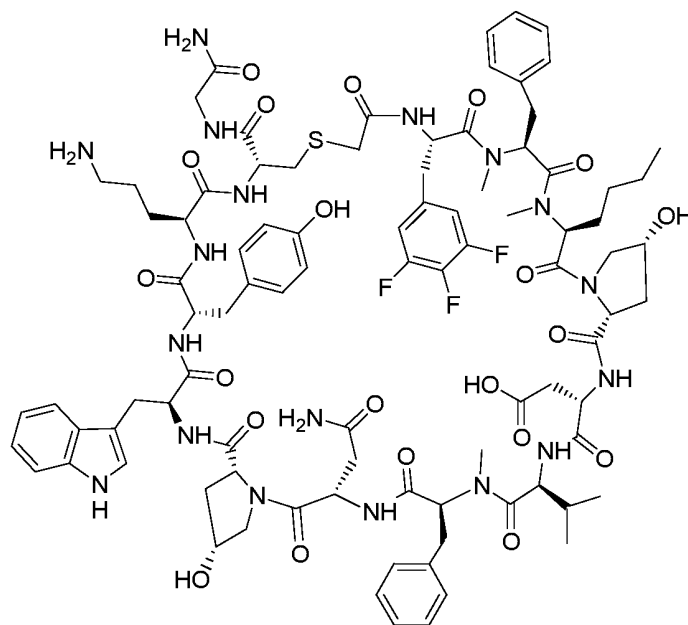
Получение соединения согласно примеру 9362



Соединение согласно примеру 9362

Неочищенное вещество согласно примеру 9362 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 948,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 950,9 (M+2H).

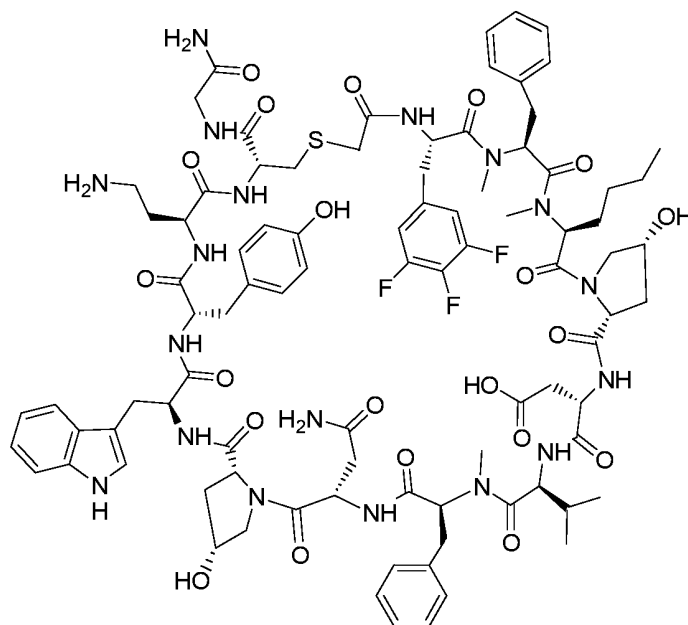
Получение соединения согласно примеру 9363



Соединение согласно примеру 9363

Неочищенное вещество согласно примеру 9363 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 941,5 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9364



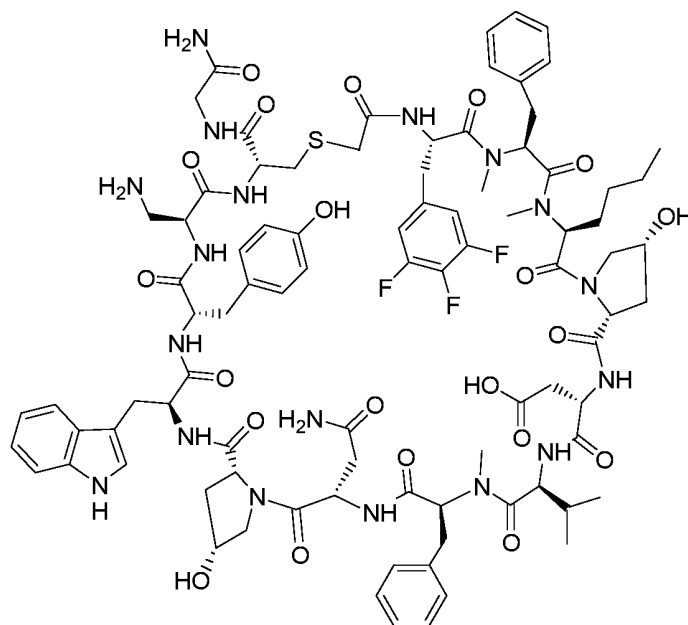
Соединение согласно примеру 9364

Неочищенное вещество согласно примеру 9364 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 42,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 934,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 936,8 (M+2H).

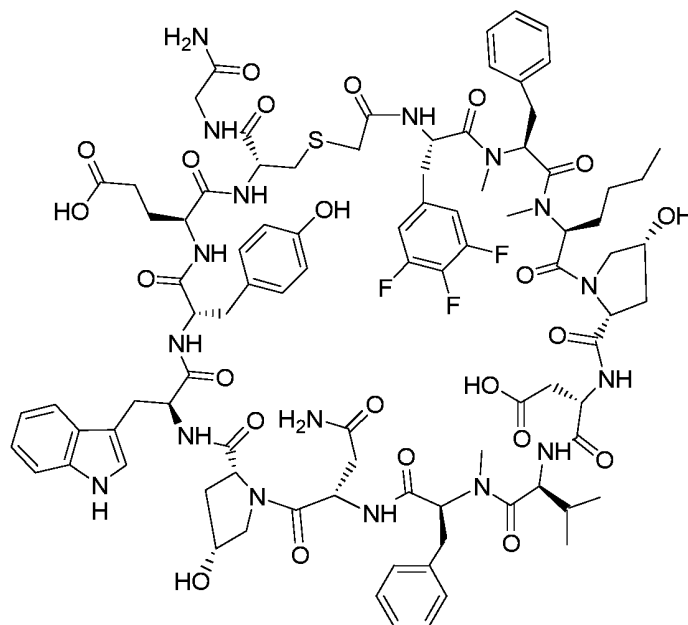
Получение соединения согласно примеру 9365



Соединение согласно примеру 9365

Неочищенное вещество согласно примеру 9365 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 48-88% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(-) m/z 927,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 929,6 (M+2H).

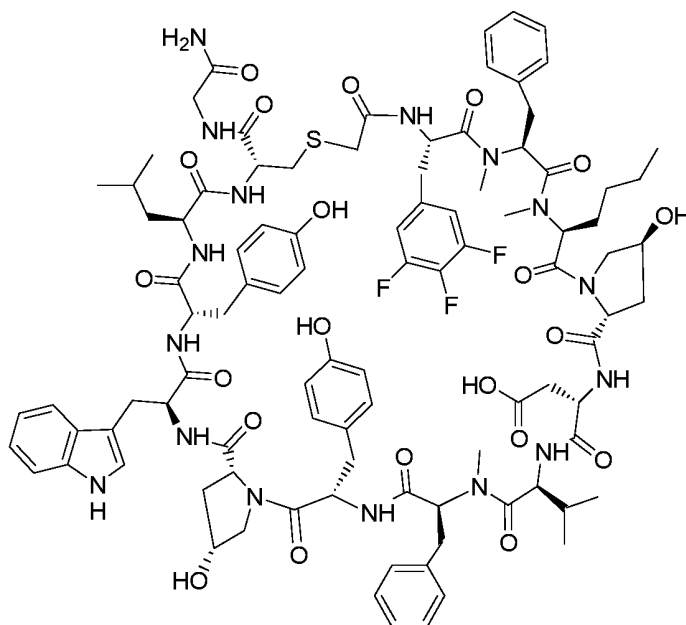
Получение соединения согласно примеру 9366



Соединение согласно примеру 9366

Неочищенное вещество согласно примеру 9366 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(-) m/z 949,2 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).

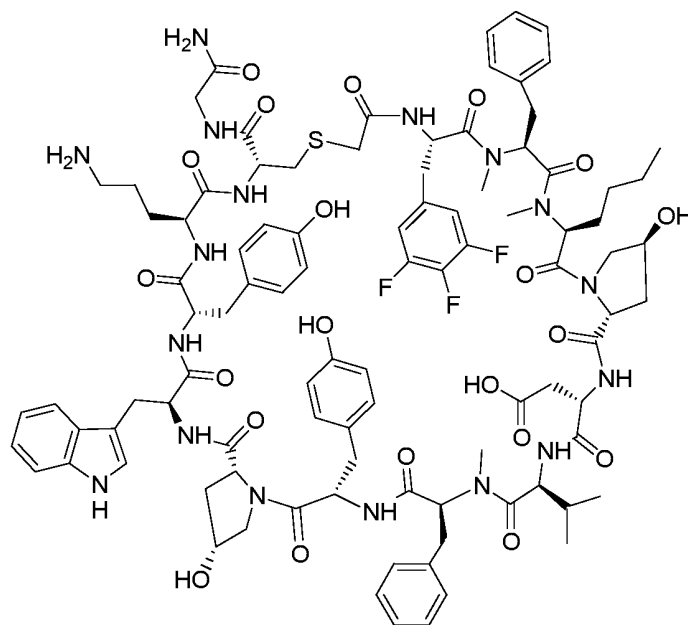
Получение соединения согласно примеру 9367



Соединение согласно примеру 9367

Неочищенное вещество согласно примеру 9367 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(-) m/z 965,8 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 967,5 (M+2H).

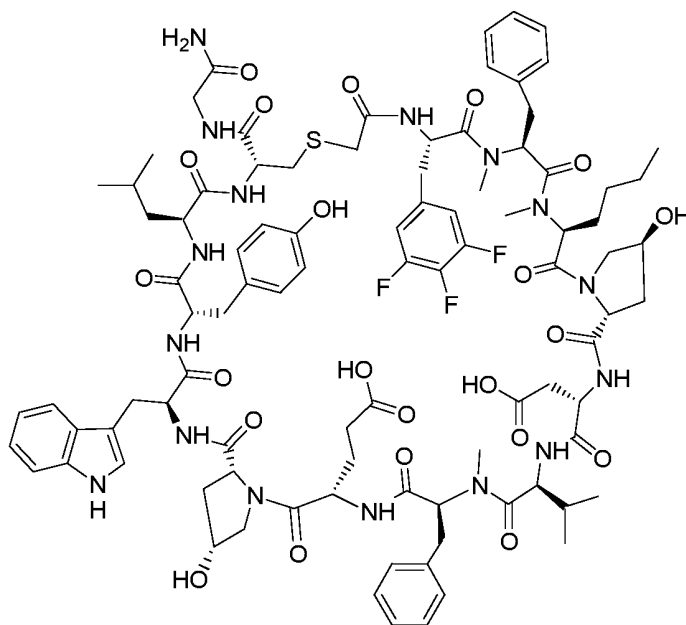
Получение соединения согласно примеру 9368



Соединение согласно примеру 9368

Неочищенное вещество согласно примеру 9368 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 968,7 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 968,4 (M+2H).

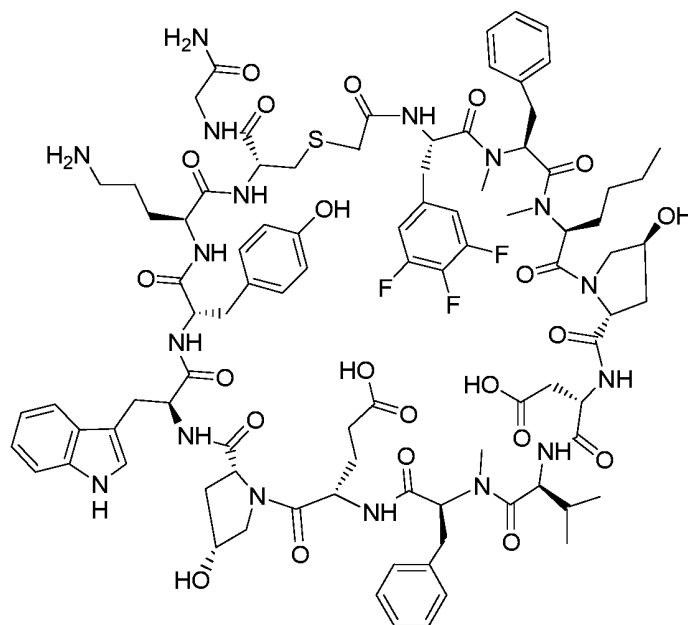
Получение соединения согласно примеру 9369



Соединение согласно примеру 9369

Неочищенное вещество согласно примеру 9369 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 948,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9370



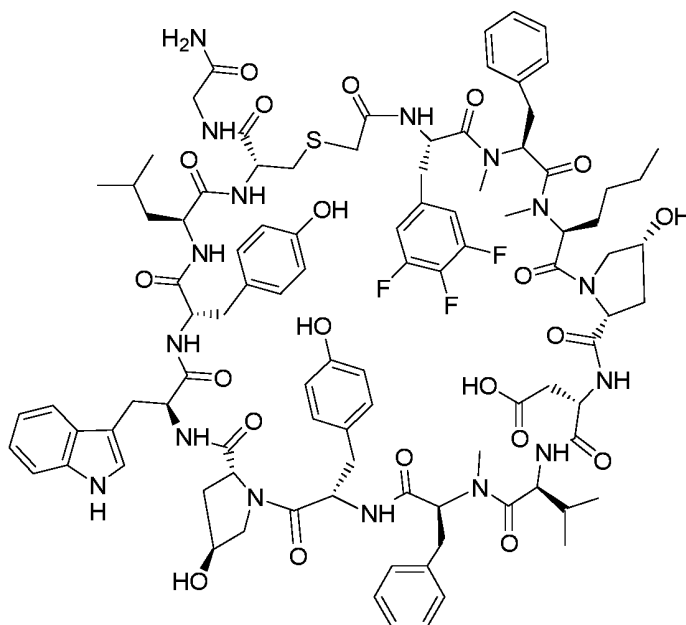
Соединение согласно примеру 9370

Неочищенное вещество согласно примеру 9370 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 47,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 952,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).

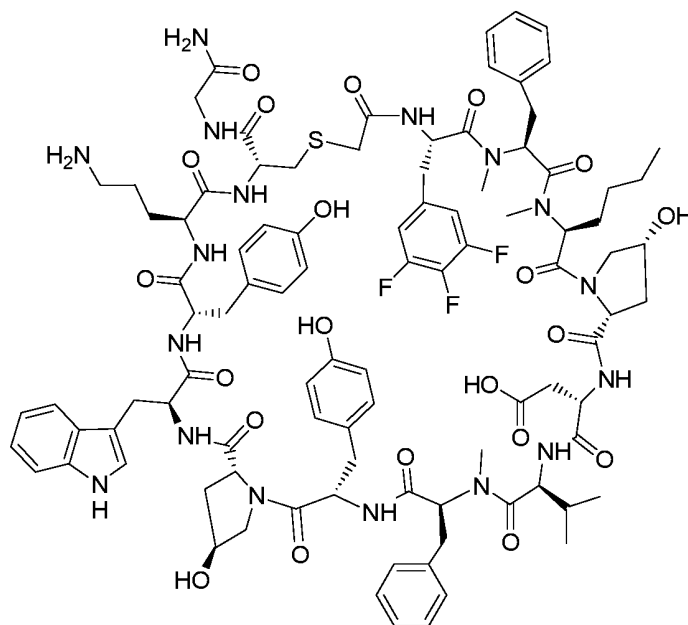
Получение соединения согласно примеру 9371



Соединение согласно примеру 9371

Неочищенное вещество согласно примеру 9371 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(-) m/z 966,0 (M-2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 968,2 (M+2H).

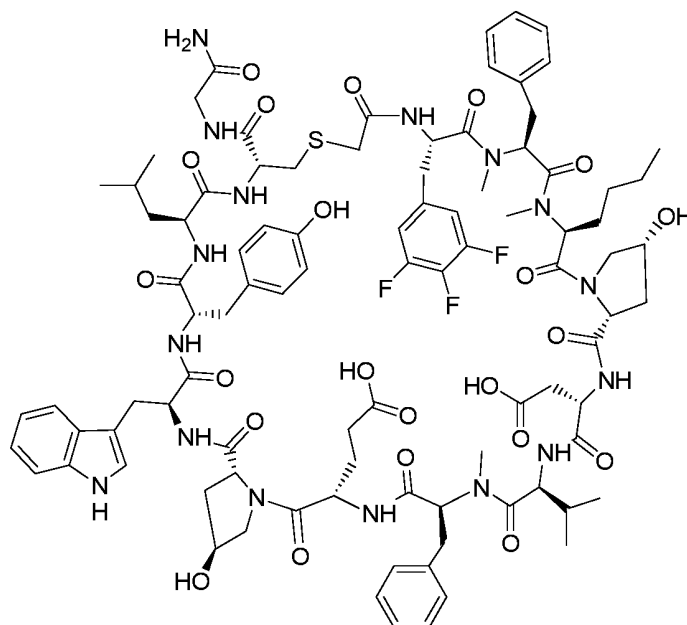
Получение соединения согласно примеру 9372



Соединение согласно примеру 9372

Неочищенное вещество согласно примеру 9372 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(-) m/z 966,1 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 968,3 (M+2H).

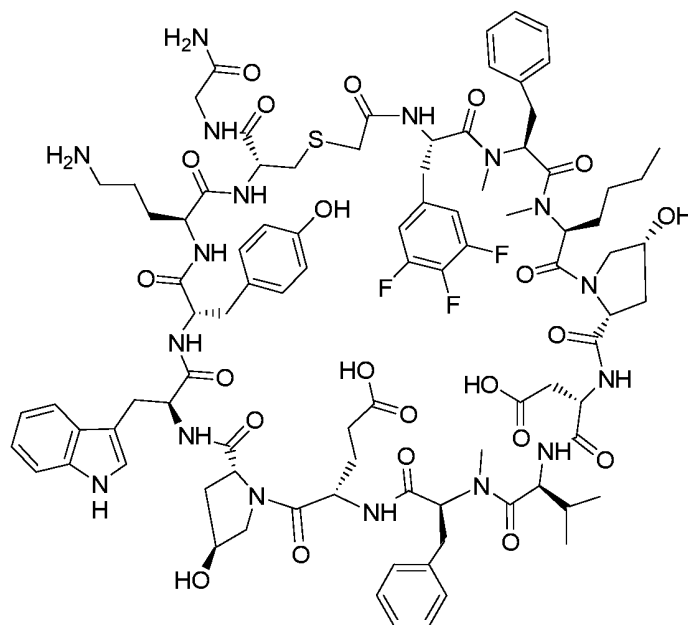
Получение соединения согласно примеру 9373



Соединение согласно примеру 9373

Неочищенное вещество согласно примеру 9373 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 950,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 9374



Соединение согласно примеру 9374

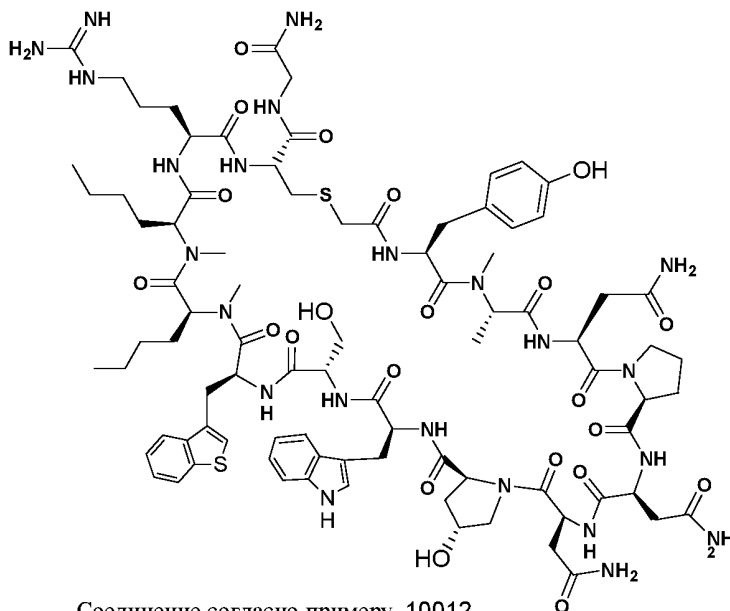
Неочищенное вещество согласно примеру 9374 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(-) m/z 949,3 (M-2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).

Серия 10000

Соединения согласно примерам 10012-10043, соединения согласно примерам 10045-10052, соединения согласно примерам 10122-10147 и соединения согласно примерам 10196-10219 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А.

Соединение согласно примеру 10044, соединения согласно примерам 10053-10121 и соединения согласно примерам 10148-10195 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза D.

Получение соединения согласно примеру 10012



Соединение согласно примеру 10012

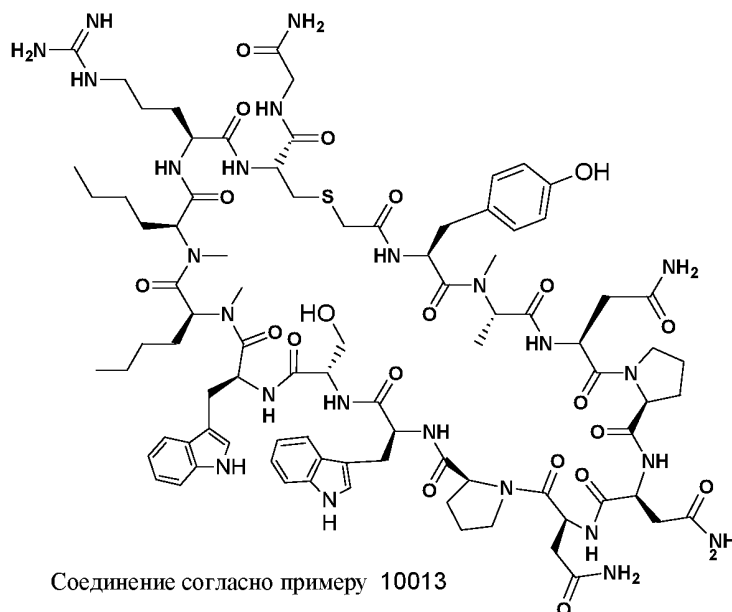
Неочищенное вещество согласно примеру 10012 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 954,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 953,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,9269 (M+2H); Обнаружено: 949,9263 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10013



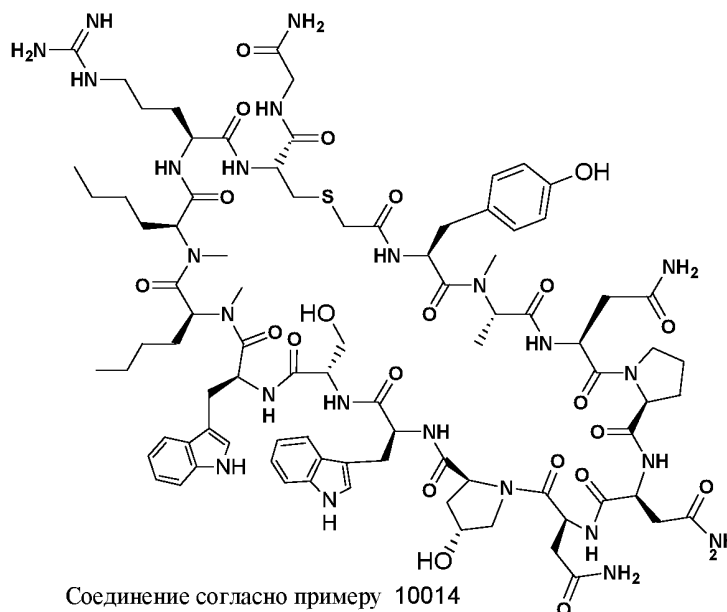
Неочищенное вещество согласно примеру 10013 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 936,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 937,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,4541 (M+2H); Обнаружено: 936,4540 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10014



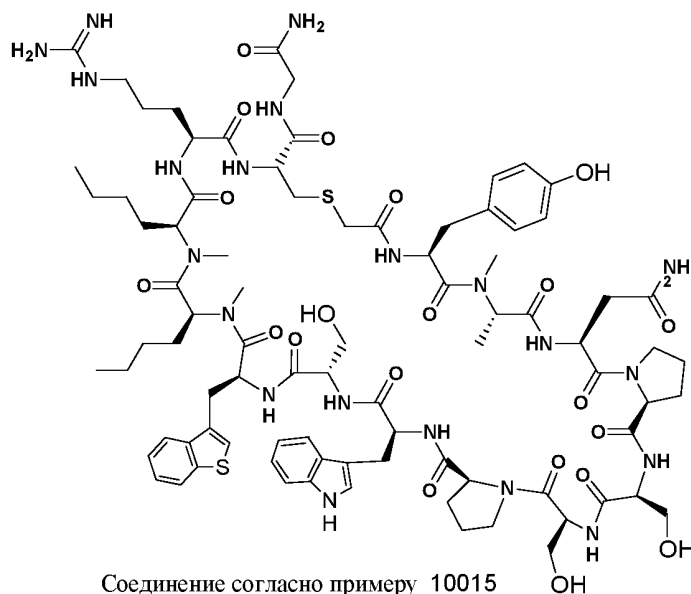
Неочищенное вещество согласно примеру 10014 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 945,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 945,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4516 (M+2H); Обнаружено: 944,4522 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10015



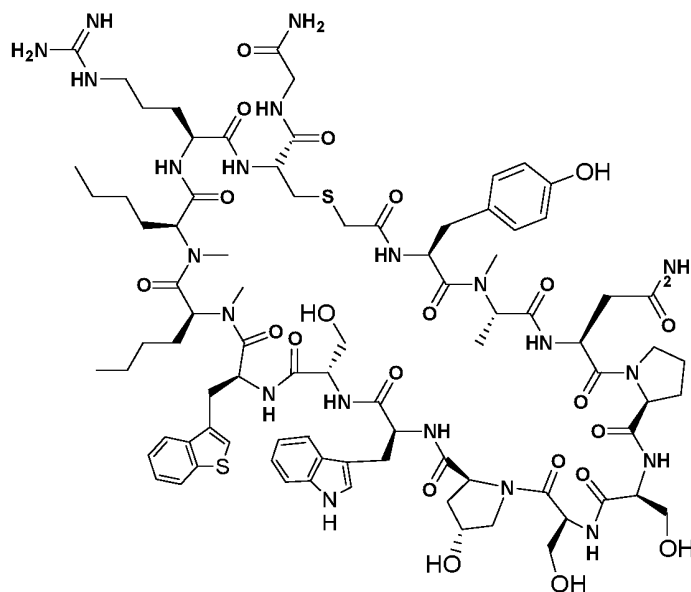
Неочищенное вещество согласно примеру 10015 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 918,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 918,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,9238 (M+2H); Обнаружено: 917,9246 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10016



Соединение согласно примеру 10016

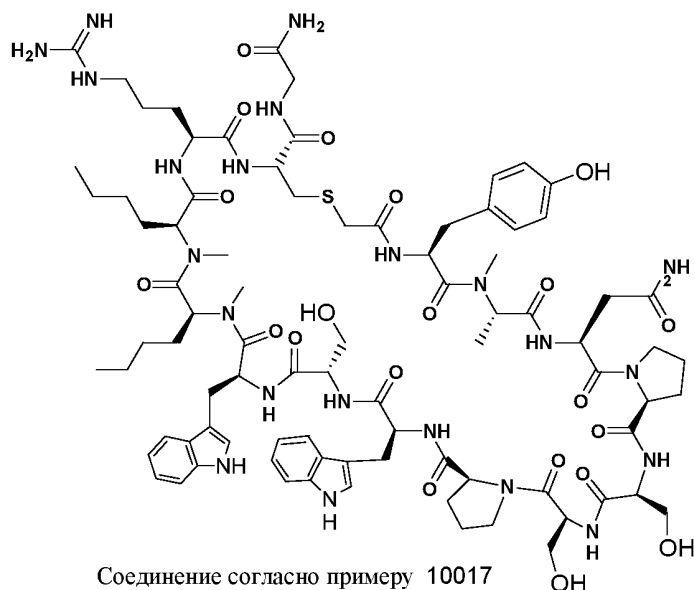
Неочищенное вещество согласно примеру 10016 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 924,4 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 926,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 925,9213 (M+2H); Обнаружено: 925,9217 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10017



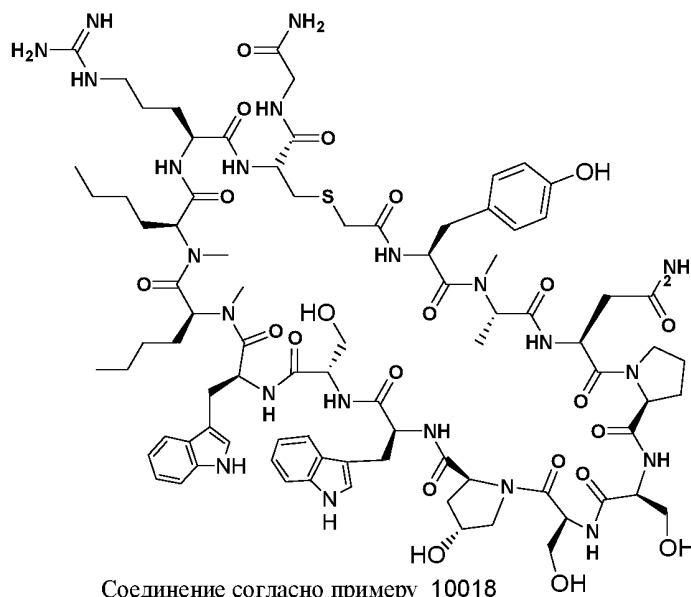
Неочищенное вещество согласно примеру 10017 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 910,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 910,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 909,4432 (M+2H); Обнаружено: 909,4430 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10018



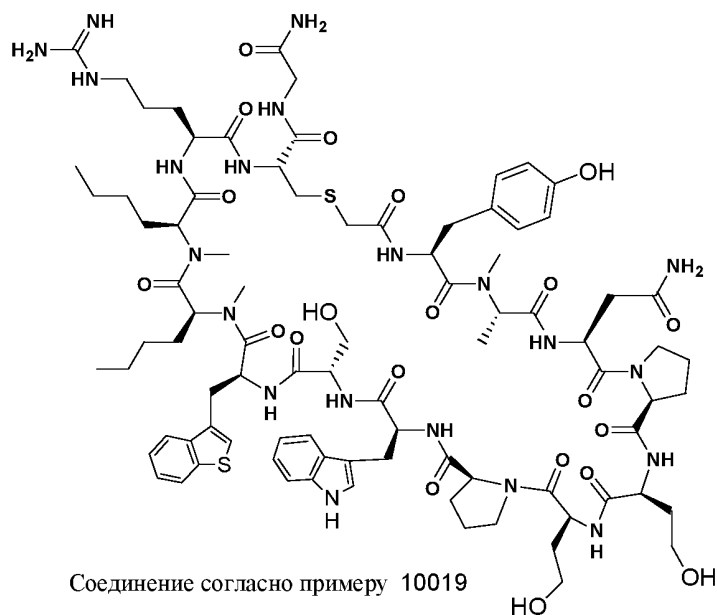
Неочищенное вещество согласно примеру 10018 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 918,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 918,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,4407 (M+2H); Обнаружено: 917,4411 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10019



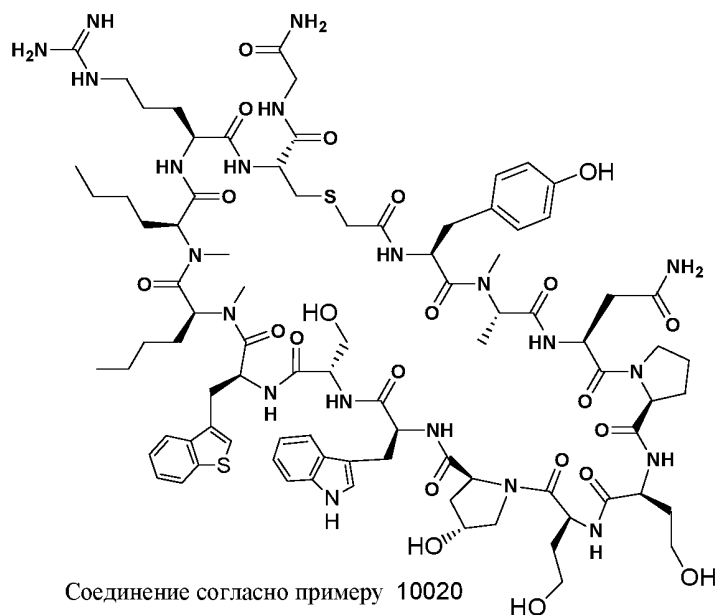
Неочищенное вещество согласно примеру 10019 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(+) m/z 1864,6 (M+H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 933,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,9395 (M+2H); Обнаружено: 931,9389 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10020



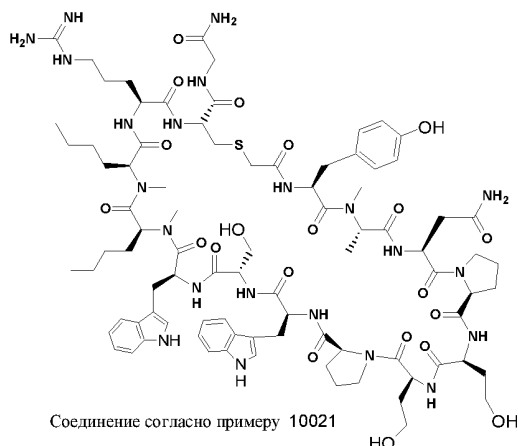
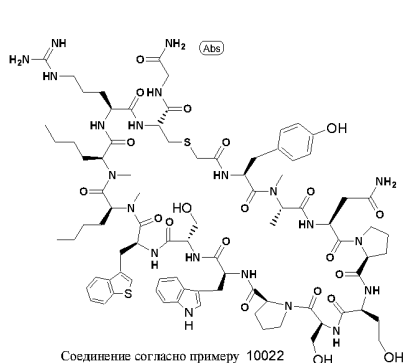
Неочищенное вещество согласно примеру 10020 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 940,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 940,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 939,9369 (M+2H); Обнаружено: 939,9374 (M+2H).

Получение соединений согласно примерам 10021 и 10022



Неочищенное вещество согласно примеру 10021 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 90%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,52 мин; ESI-MS(-) m/z 922,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 924,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,4589 (M+2H); Обнаружено: 923,4589 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10022

Неочищенное вещество согласно примеру 10022 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

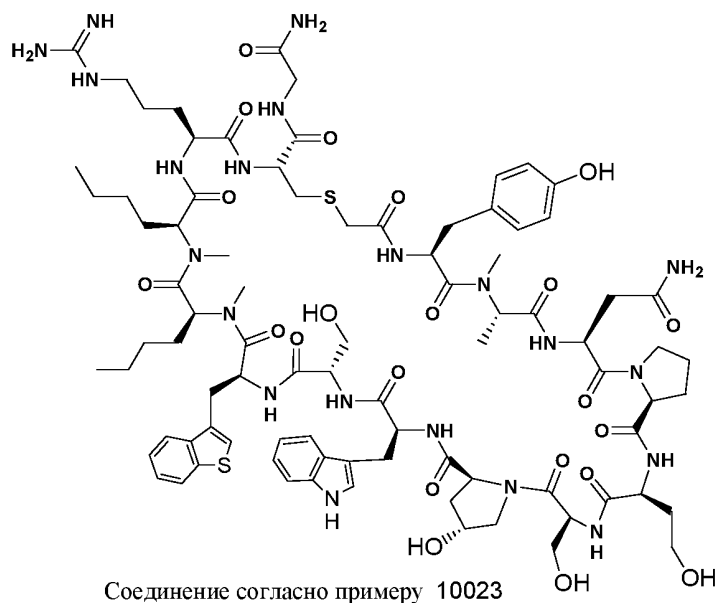
составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 924,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 925,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,9316 (M+2H); Обнаружено: 924,9323 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10023



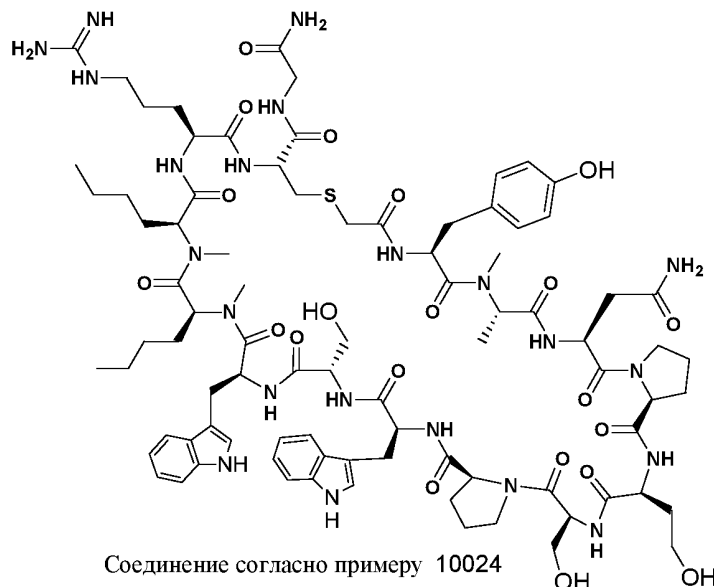
Неочищенное вещество согласно примеру 10023 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 932,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 934,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 932,9291 (M+2H); Обнаружено: 932,9300 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10024



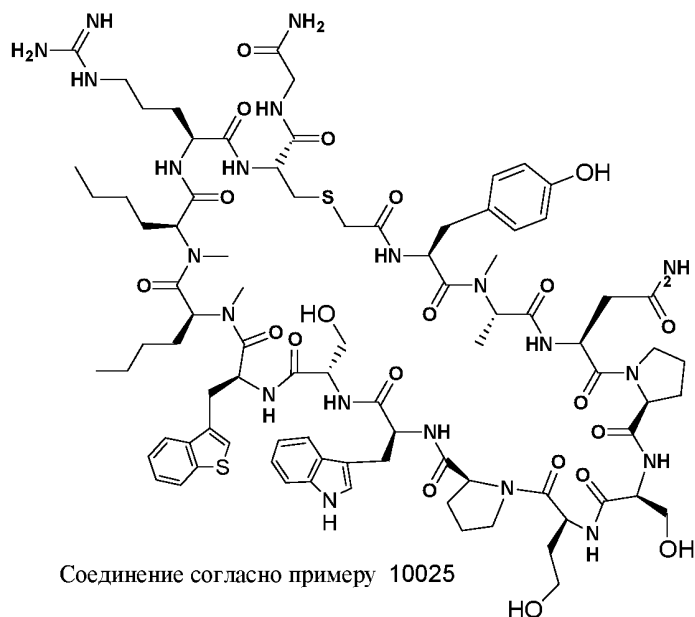
Неочищенное вещество согласно примеру 10024 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 925,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 925,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4485 (M+2H); Обнаружено: 924,4496 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10025



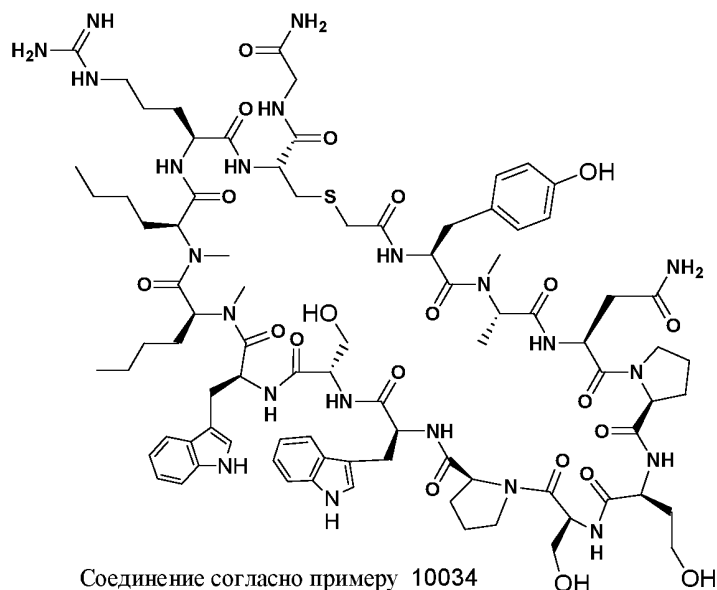
Неочищенное вещество согласно примеру 10025 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,66 мин; ESI-MS(-) m/z 923,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 925,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,9316 (M+2H); Обнаружено: 924,9320 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10034



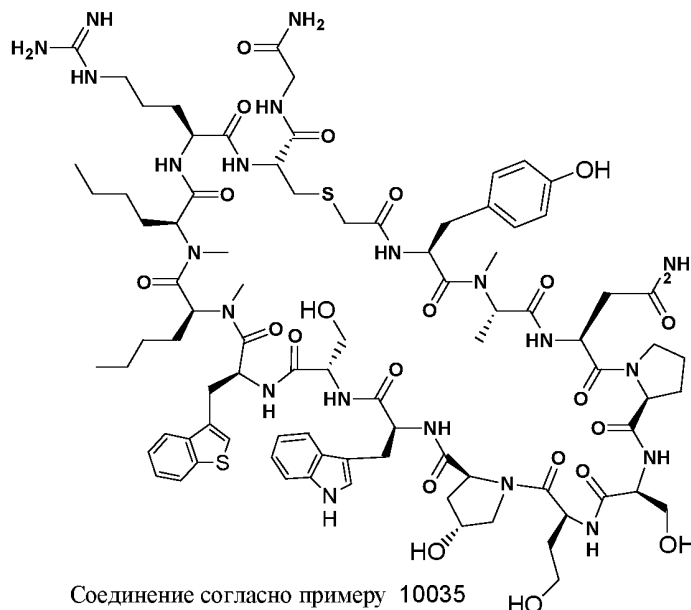
Неочищенное вещество согласно примеру 10034 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 90%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 916,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,19 мин; ESI-MS(+) m/z 916,55 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4511 (M+2H); Обнаружено: 916,4492 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10035



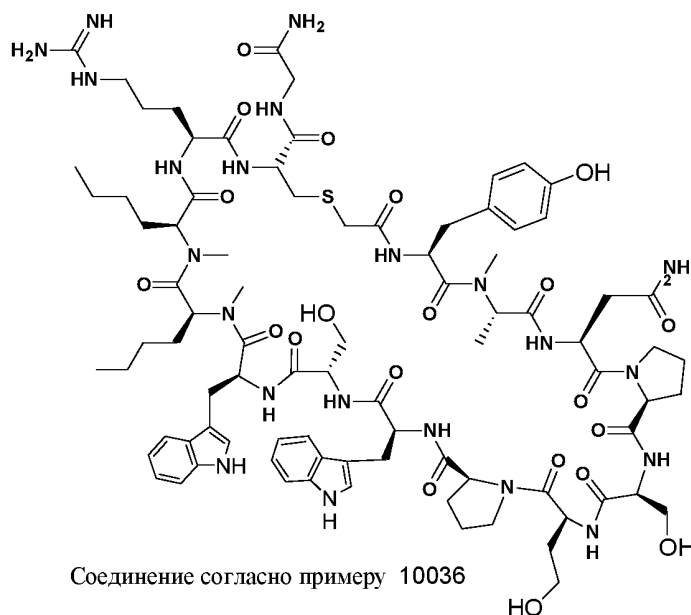
Неочищенное вещество согласно примеру 10035 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 931,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,10 мин; ESI-MS(+) m/z 934,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 932,9291 (M+2H); Обнаружено: 932,9265 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10036



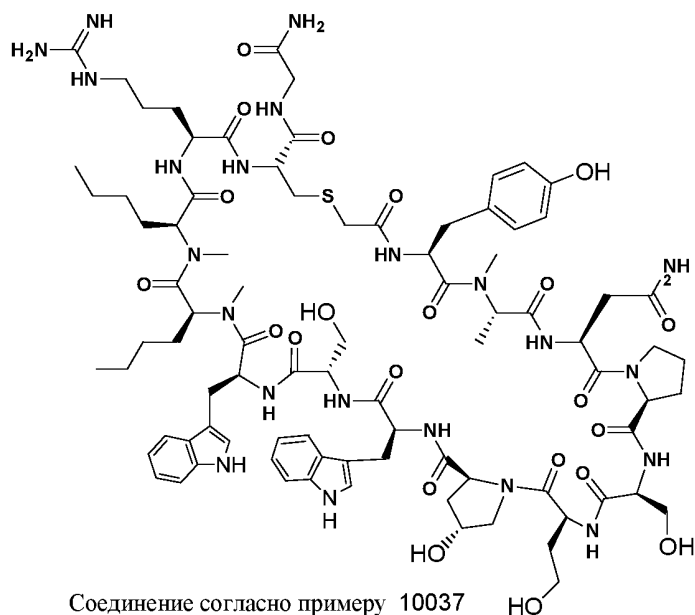
Неочищенное вещество согласно примеру 10036 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 91%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 916,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 916,80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4511 (M+2H); Обнаружено: 916,4490 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10037



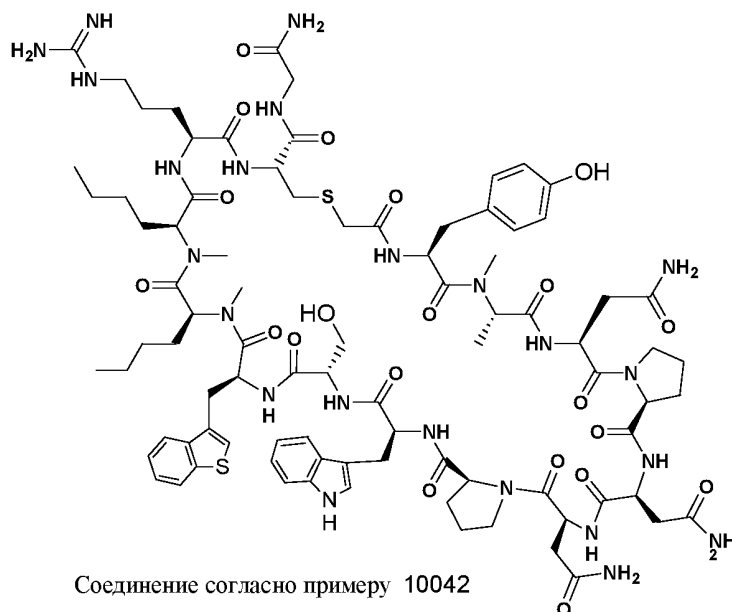
Неочищенное вещество согласно примеру 10037 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 924,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 924,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4485 (M+2H); Обнаружено: 924,4468 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10042



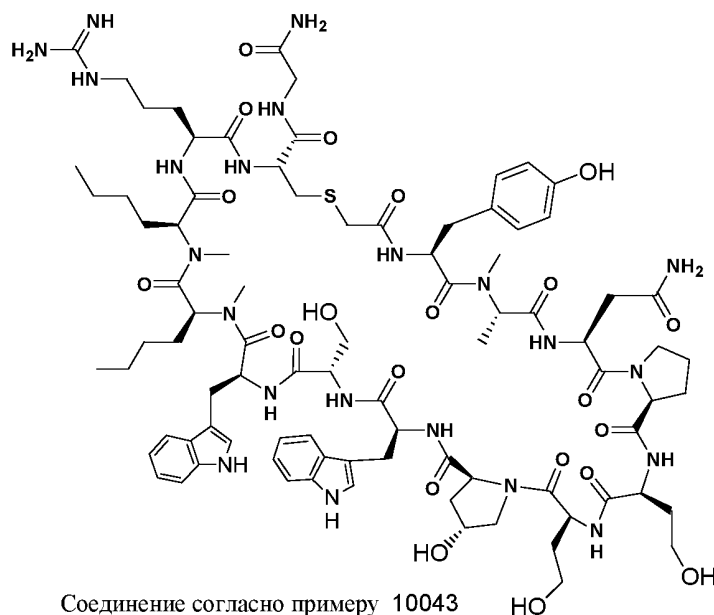
Неочищенное вещество согласно примеру 10042 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 945,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 945,40 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,9347 (M+2H); Обнаружено: 944,9326 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10043



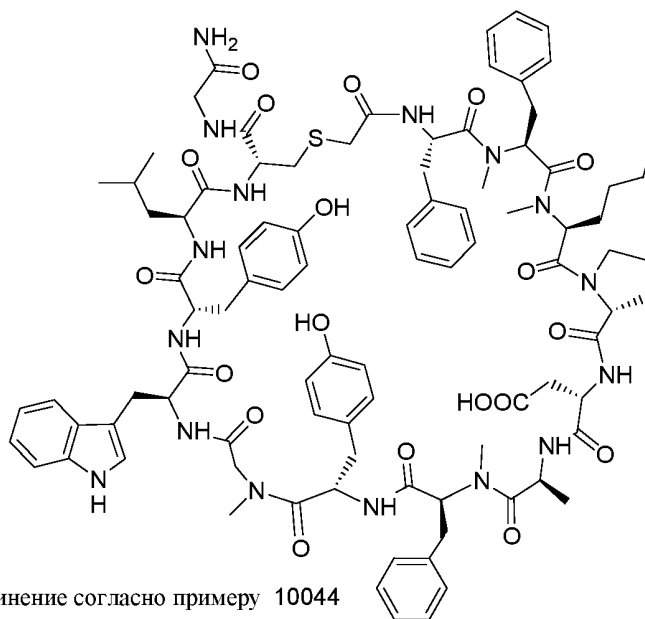
Неочищенное вещество согласно примеру 10043 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 931,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 932,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4563 (M+2H); Обнаружено: 931,4546 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10044

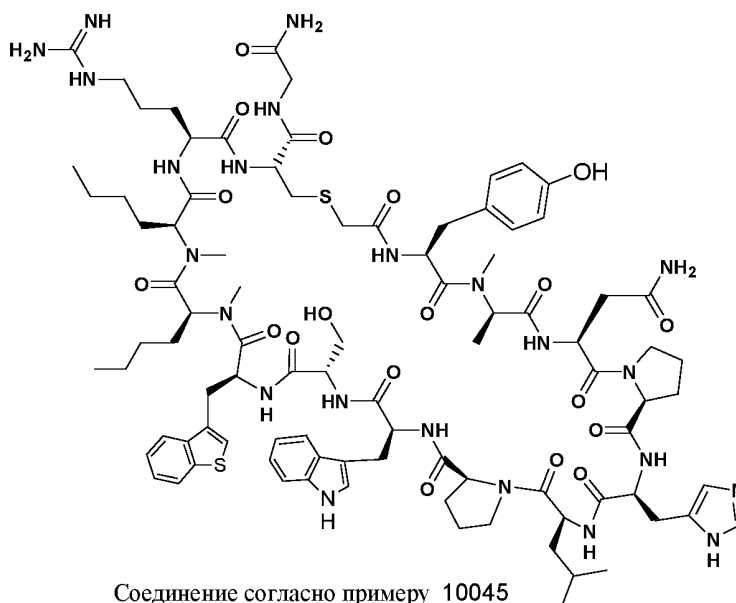


Неочищенное вещество согласно примеру 10044 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 897,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,31 мин; ESI-MS(+) m/z 897,85 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10045



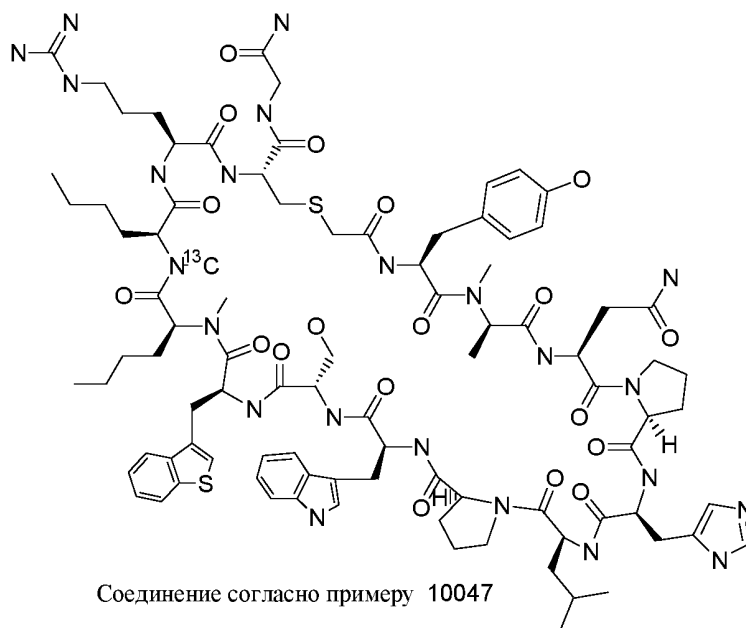
Неочищенное вещество согласно примеру 10045 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 956,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 956,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 955,9633 (M+2H); Обнаружено: 955,9613(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10047



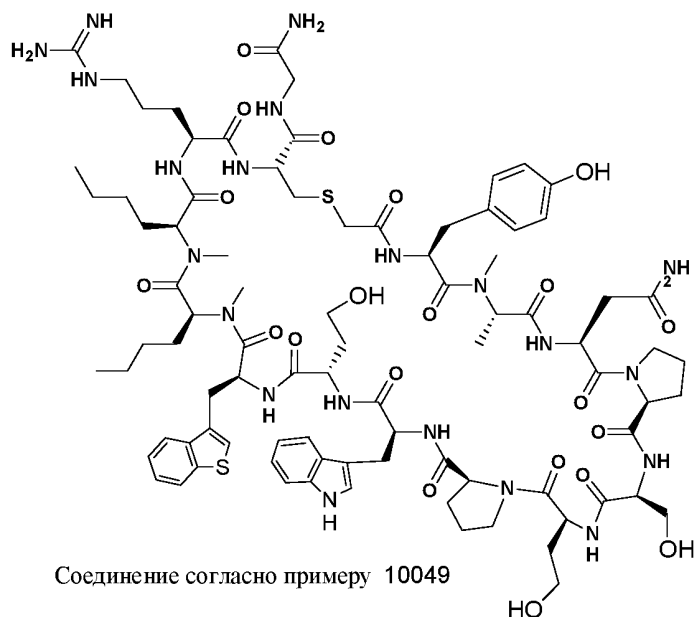
Неочищенное вещество согласно примеру 10047 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 957,35 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,17 мин; ESI-MS(+) m/z 957,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,4672 (M+2H); Обнаружено: 956,4629 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10049



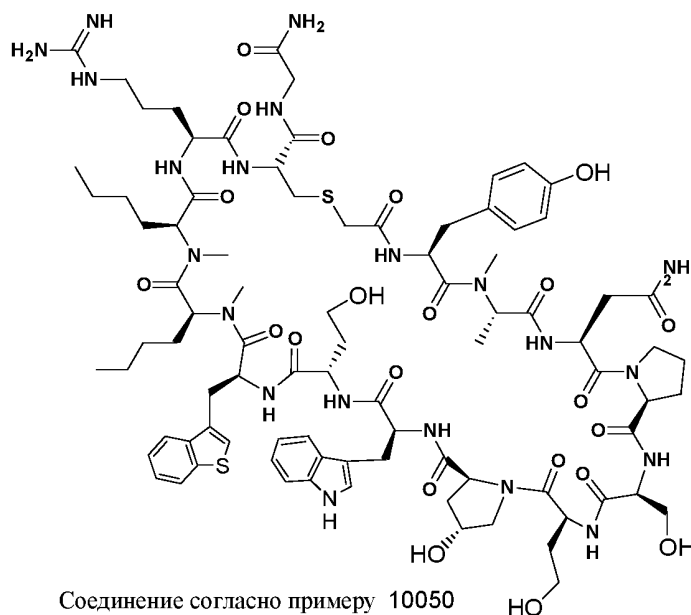
Неочищенное вещество согласно примеру 10049 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 932,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 932,45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,9395 (M+2H); Обнаружено: 931,9380 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10050



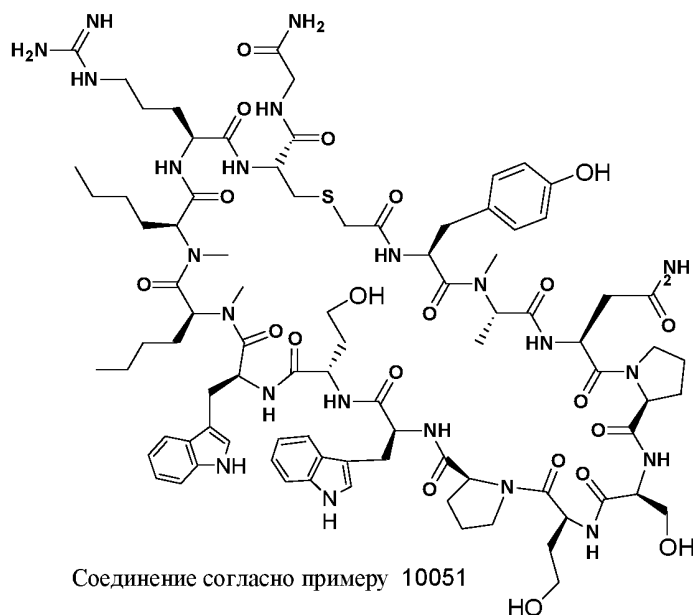
Неочищенное вещество согласно примеру 10050 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 940,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 940,40 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 939,9369 (M+2H); Обнаружено: 939,9354 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10051



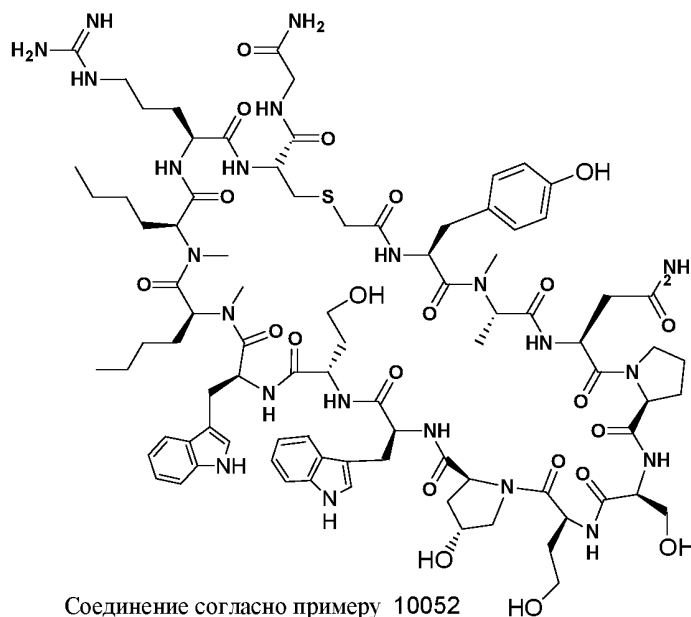
Неочищенное вещество согласно примеру 10051 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 923,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 923,90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 923,4589 (M+2H); Обнаружено: 923,4565(M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10052



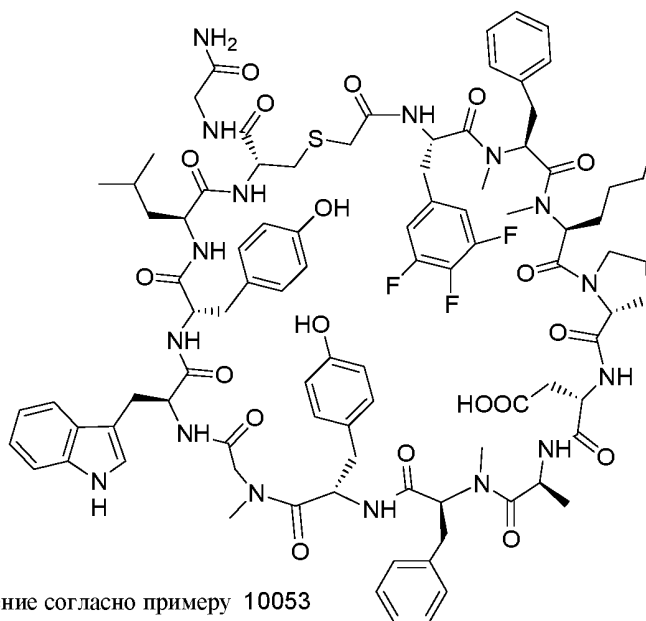
Неочищенное вещество согласно примеру 10052 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 931,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 931,90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4563 (M+2H); Обнаружено: 931,4547 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10053

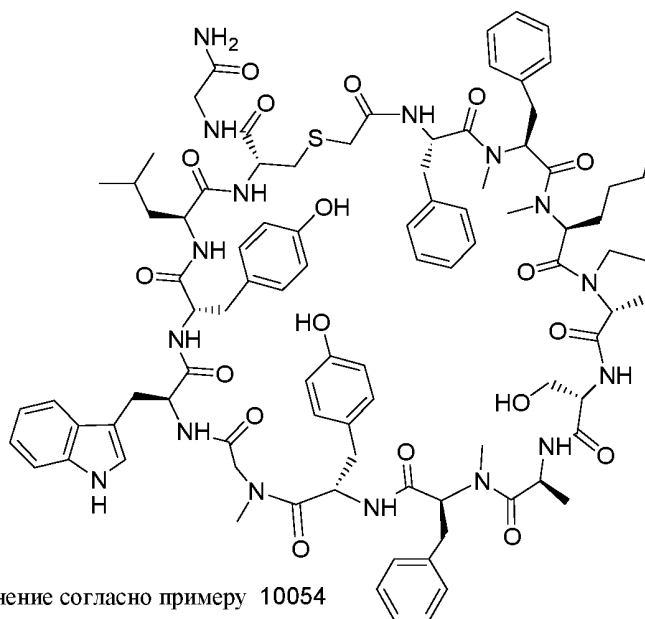


Неочищенное вещество согласно примеру 10053 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 924,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 925,00 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10054



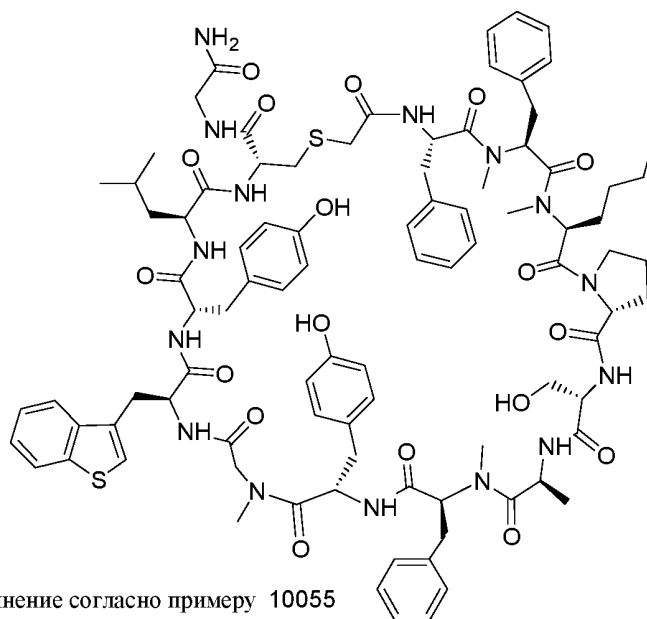
Соединение согласно примеру 10054

Неочищенное вещество согласно примеру 10054 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 883,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,38 мин; ESI-MS(+) m/z 883,85 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10055

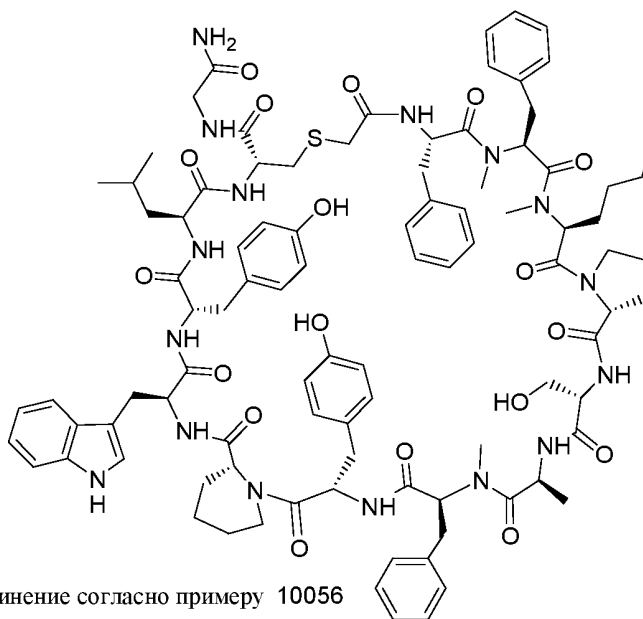


Неочищенное вещество согласно примеру 10055 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,96 мин; ESI-MS(+) m/z 892,15 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 892,20 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10056



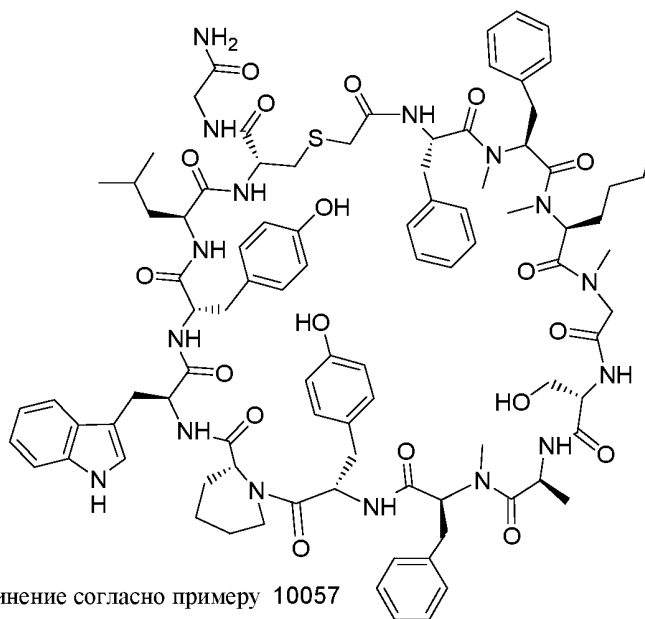
Неочищенное вещество согласно примеру 10056 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,91 мин; ESI-MS(+) m/z 903,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,40 мин; ESI-MS(+) m/z 903,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 903,4416 (M+2H); Обнаружено: 903,4412 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10057

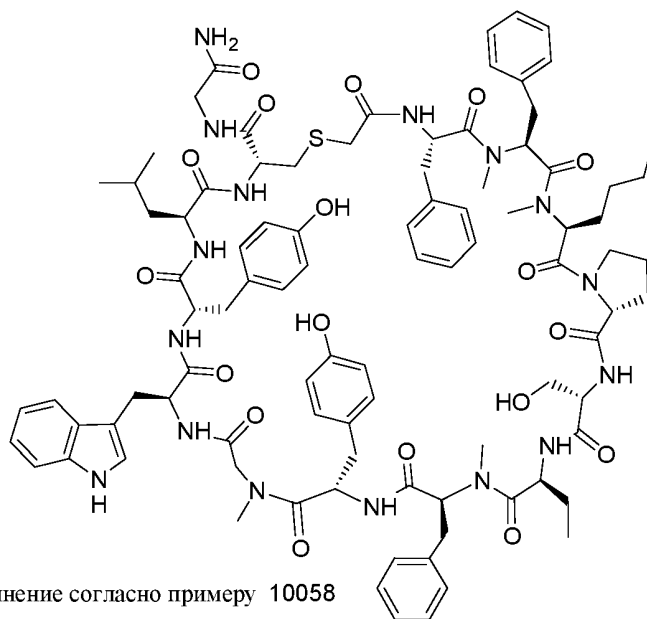


Неочищенное вещество согласно примеру 10057 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 890,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 891,05 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10058

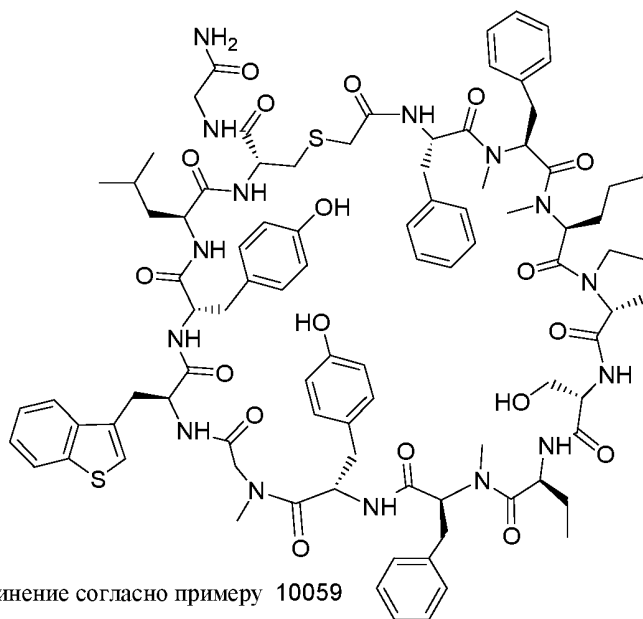


Неочищенное вещество согласно примеру 10058 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 890,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,43 мин; ESI-MS(+) m/z 890,65 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10059



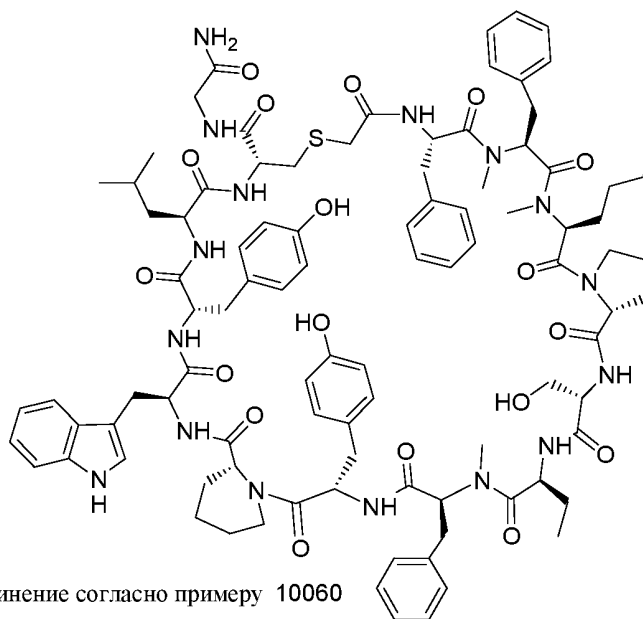
Неочищенное вещество согласно примеру 10059 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,03 мин; ESI-MS(+) m/z 899,00 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,15 мин; ESI-MS(+) m/z 899,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 898,9144 (M+2H); Обнаружено: 898,9140 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10060



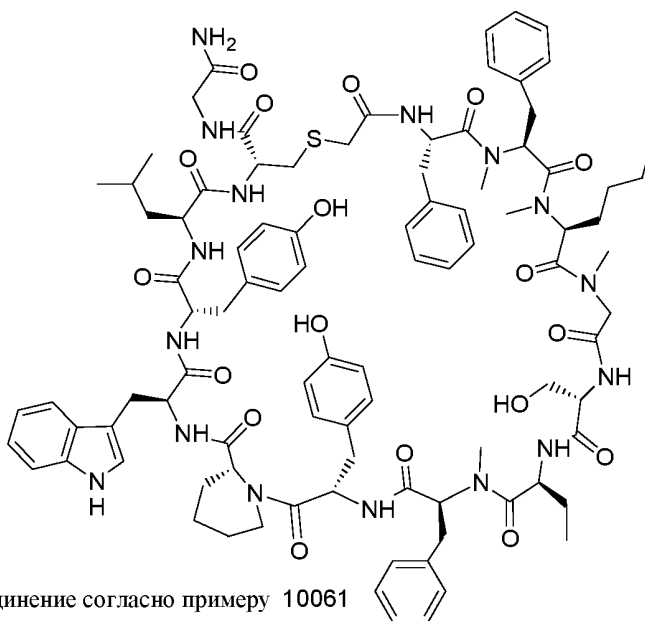
Неочищенное вещество согласно примеру 10060 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,97 мин; ESI-MS(+) m/z 910,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 910,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 910,4495 (M+2H); Обнаружено: 910,4492 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10061

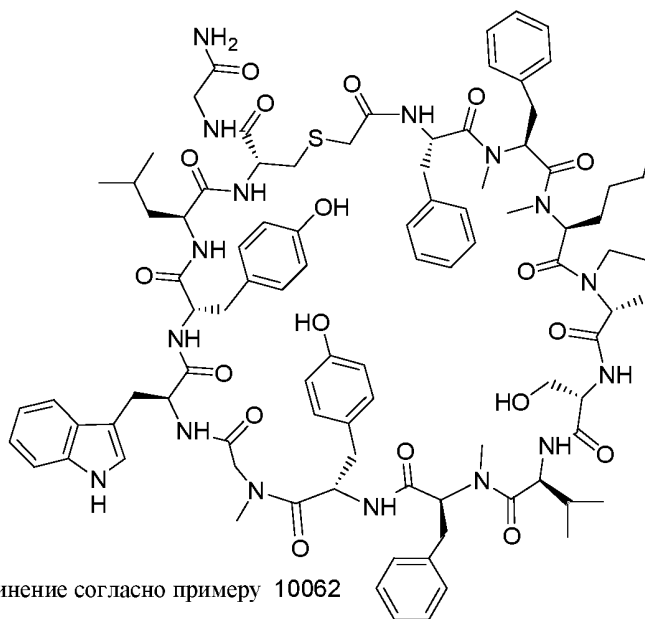


Неочищенное вещество согласно примеру 10061 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 897,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,33 мин; ESI-MS(+) m/z 897,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10062

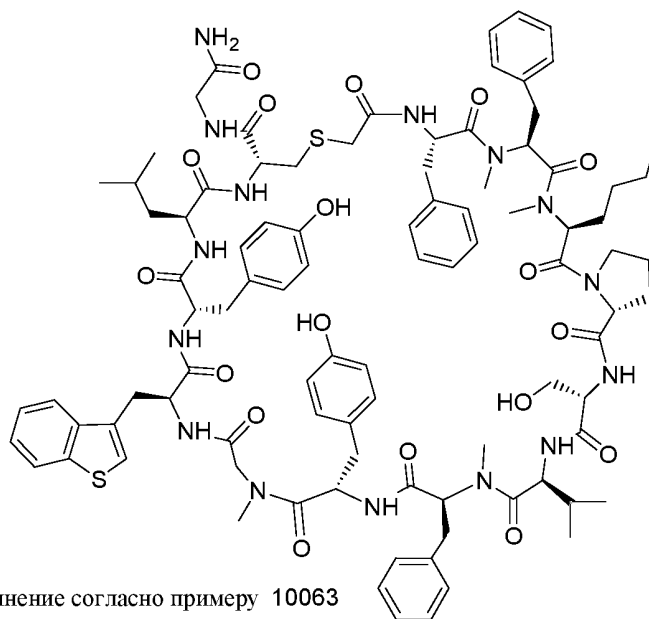


Неочищенное вещество согласно примеру 10062 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 897,30 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,49 мин; ESI-MS(+) m/z 897,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10063



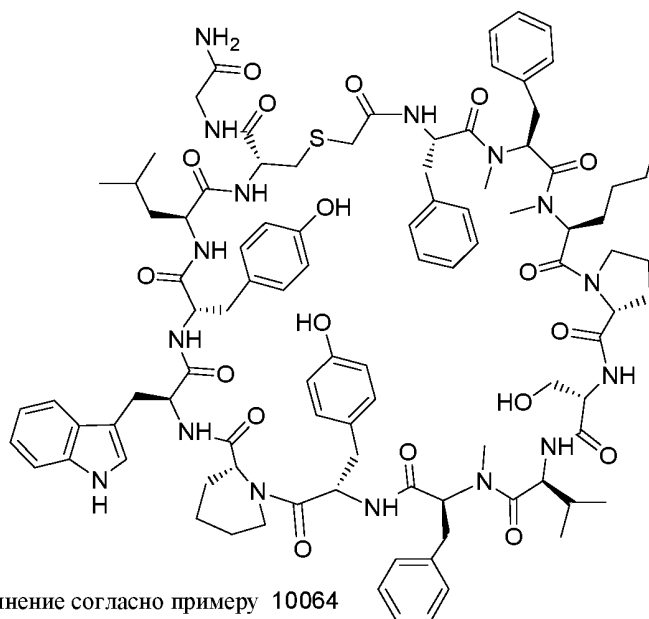
Неочищенное вещество согласно примеру 10063 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,07 мин; ESI-MS(+) m/z 906,05 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,16 мин; ESI-MS(+) m/z 906,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 905,9222 (M+2H); Обнаружено: 905,9215 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10064



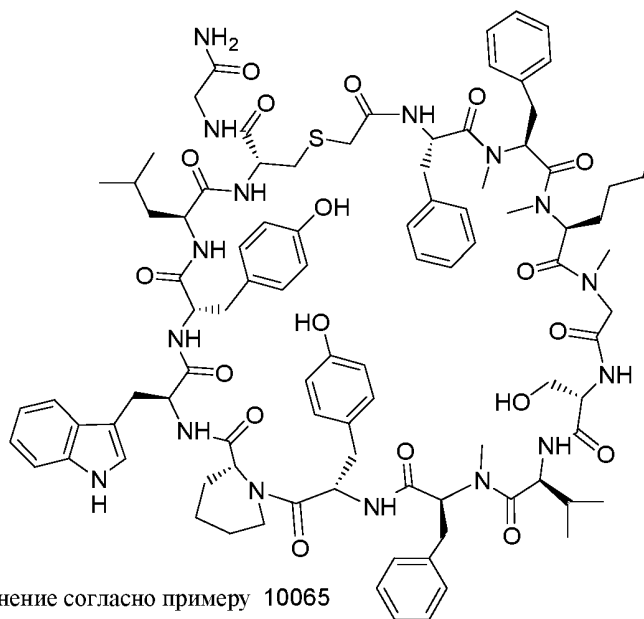
Неочищенное вещество согласно примеру 10064 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,01 мин; ESI-MS(+) m/z 917,85 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,05 мин; ESI-MS(+) m/z 917,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,4573 (M+2H); Обнаружено: 917,4568 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10065



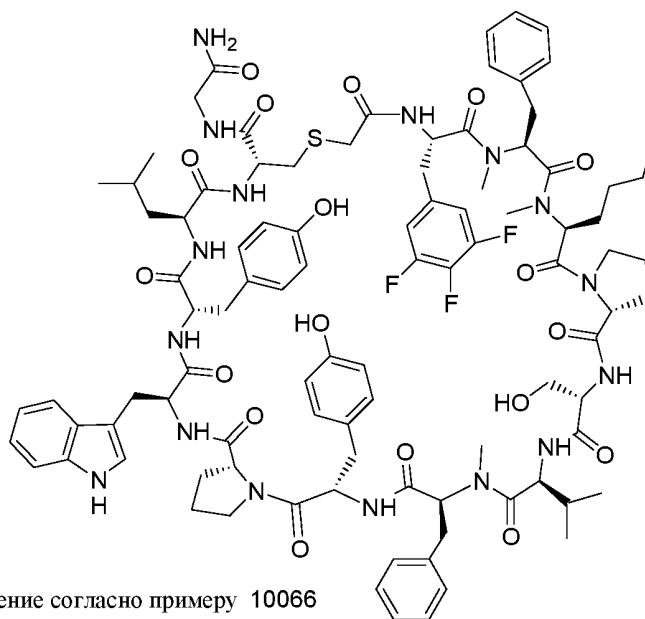
Неочищенное вещество согласно примеру 10065 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 904,75 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z 904,45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 904,4495 (M+2H); Обнаружено: 904,4494 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10066

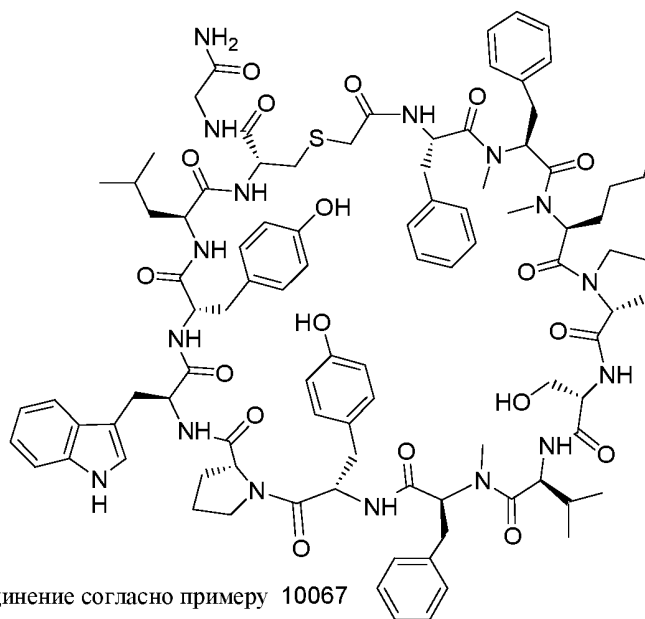


Неочищенное вещество согласно примеру 10066 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 937,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z 937,65 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10067

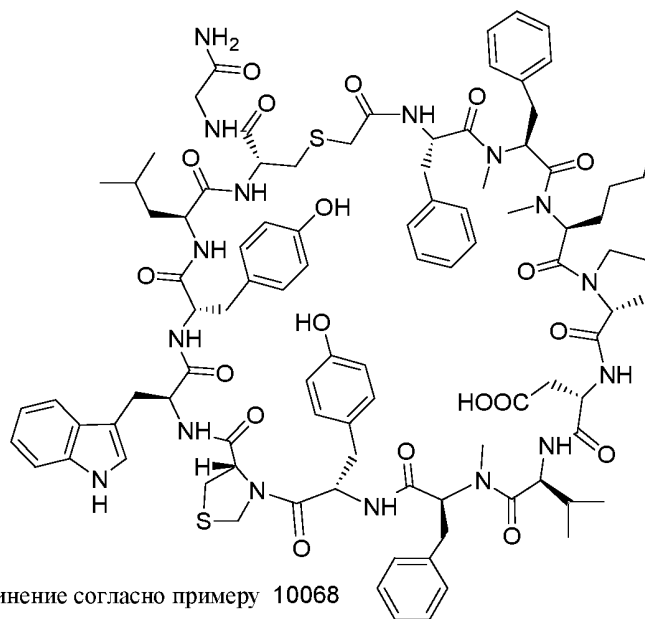


Неочищенное вещество согласно примеру 10067 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 910,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,43 мин; ESI-MS(+) m/z 910,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10068



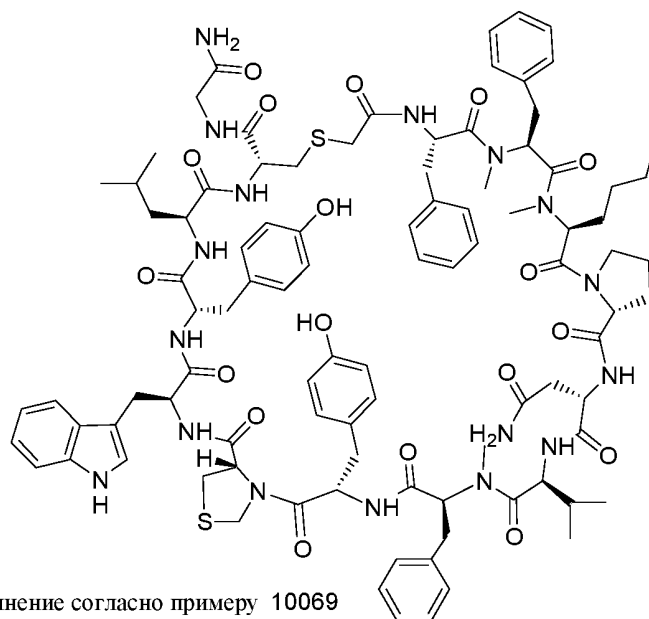
Неочищенное вещество согласно примеру 10068 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 933,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 933,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 933,4251 (M+2H); Обнаружено: 933,4239 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10069

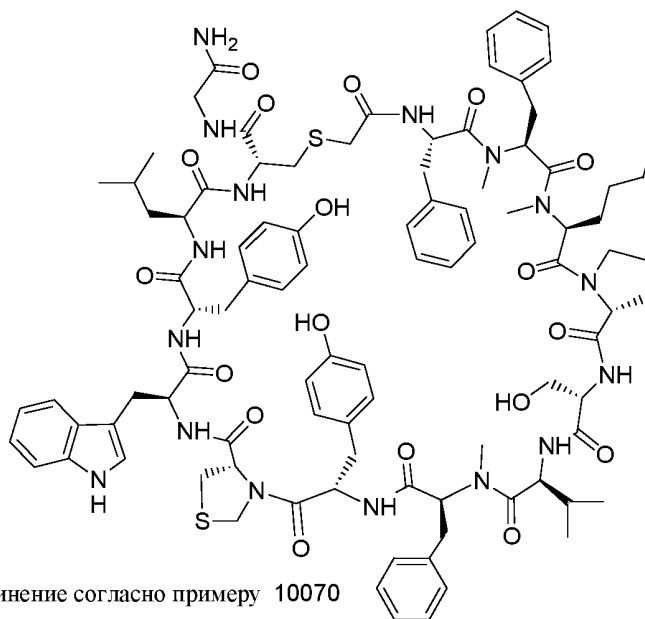


Неочищенное вещество согласно примеру 10069 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 933,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 932,9331 (M+2H); Обнаружено: 932,9326 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10070



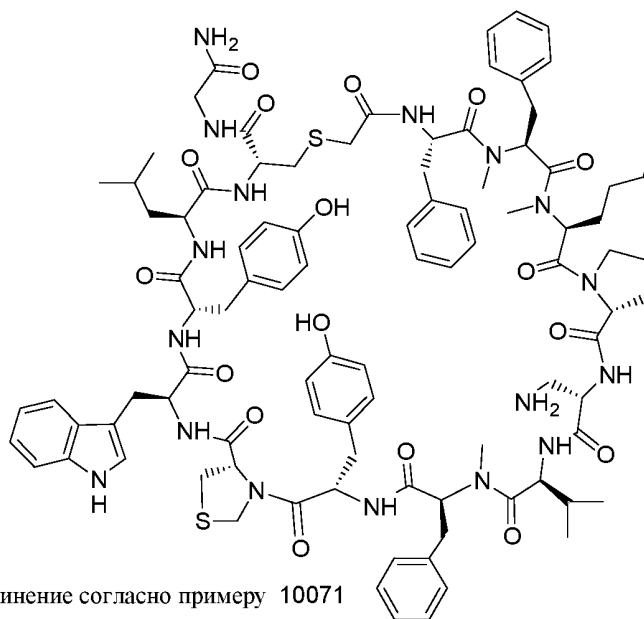
Неочищенное вещество согласно примеру 10070 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,05 мин; ESI-MS(+) m/z 920,00 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 919,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 919,4277 (M+2H); Обнаружено: 919,4267 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10071



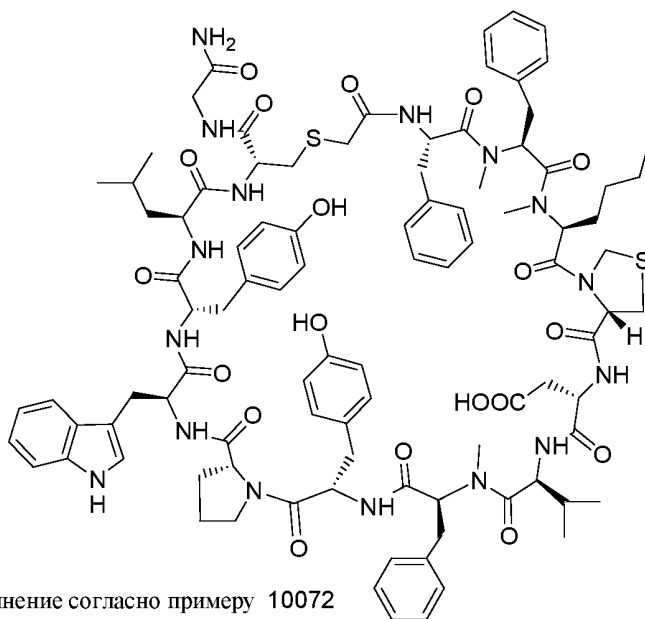
Неочищенное вещество согласно примеру 10071 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 918,75 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 919,75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 918,9357 (M+2H); Обнаружено: 918,9330 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10072



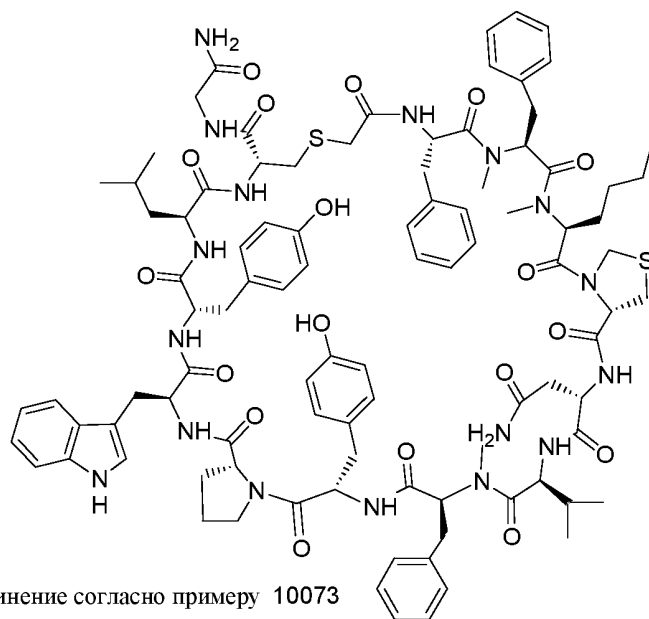
Неочищенное вещество согласно примеру 10072 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 933,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,48 мин; ESI-MS(+) m/z 933,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 933,4251 (M+2H); Обнаружено: 933,4245 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10073



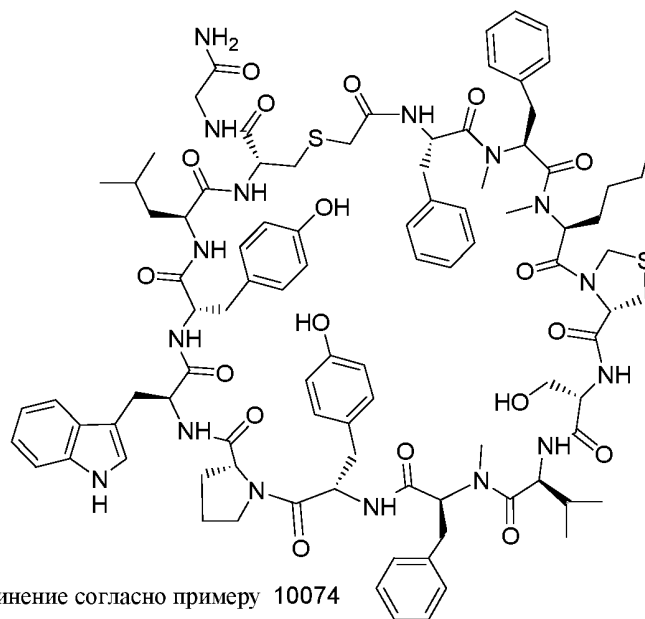
Неочищенное вещество согласно примеру 10073 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,97 мин; ESI-MS(+) m/z 933,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,67 мин; ESI-MS(+) m/z 932,90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 932,9331 (M+2H); Обнаружено: 932,9324 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10074

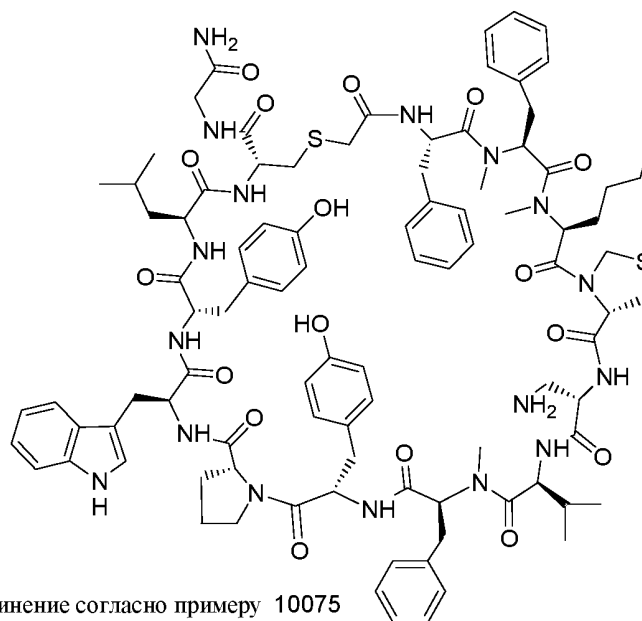


Неочищенное вещество согласно примеру 10074 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,01 мин; ESI-MS(+) m/z 919,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 919,4277 (M+2H); Обнаружено: 919,4265 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10075



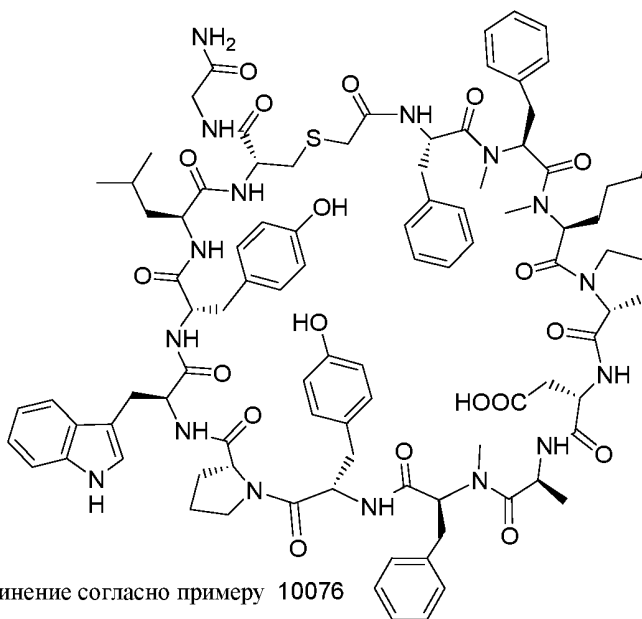
Неочищенное вещество согласно примеру 10075 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,90 мин; ESI-MS(+) m/z 919,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 919,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 918,9357 (M+2H); Обнаружено: 918,9337 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10076



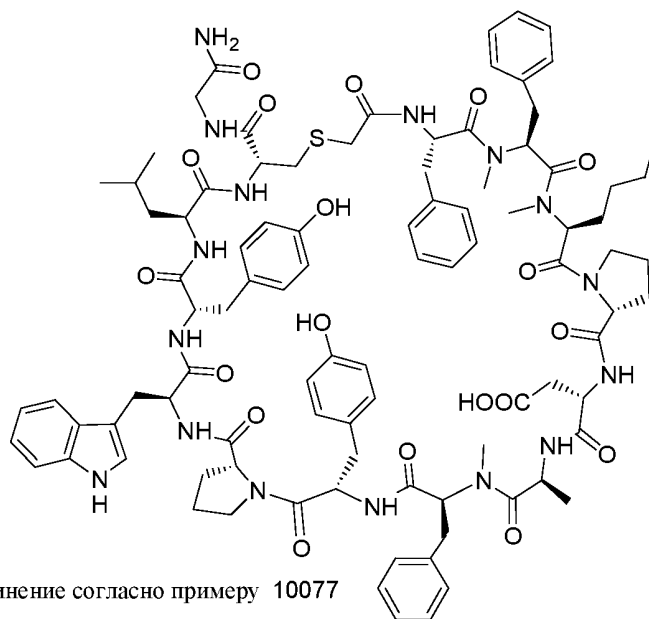
Неочищенное вещество согласно примеру 10076 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 910,85 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,36 мин; ESI-MS(+) m/z 910,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 910,4313 (M+2H); Обнаружено: 910,4301 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10077



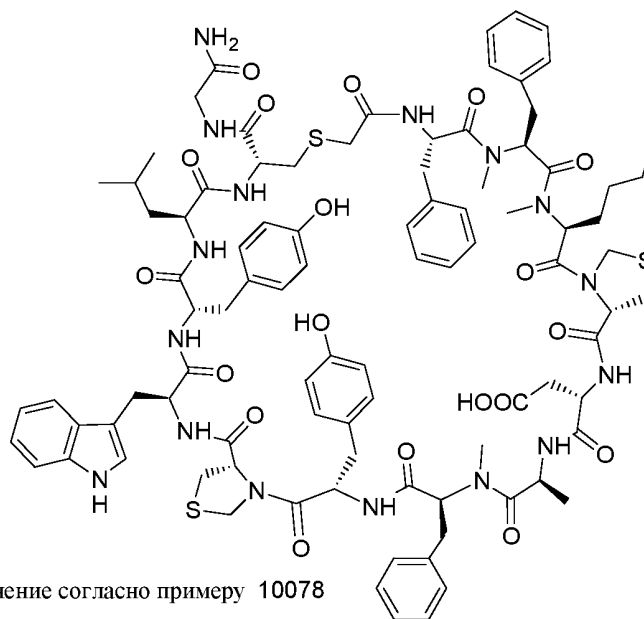
Неочищенное вещество согласно примеру 10077 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 924,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 924,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 924,4469 (M+2H); Обнаружено: 924,4455 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10078



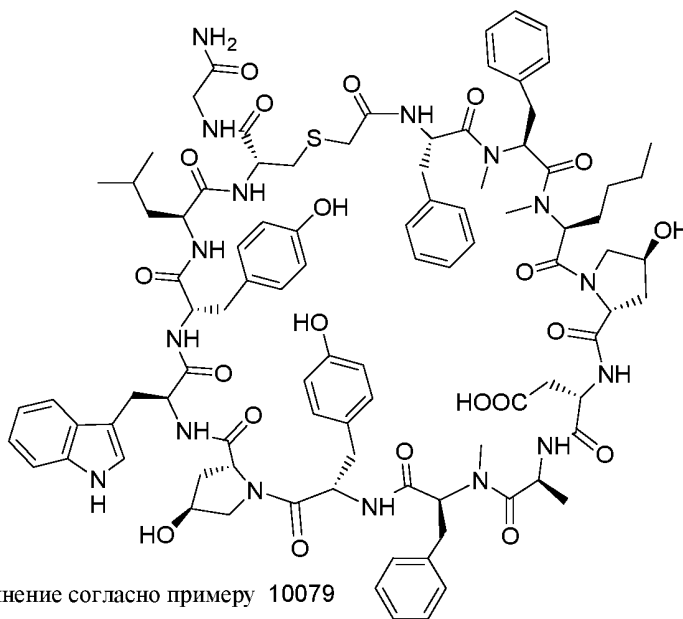
Неочищенное вещество согласно примеру 10078 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 929,05 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 929,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 928,3877 (M+2H); Обнаружено: 928,3871 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10079



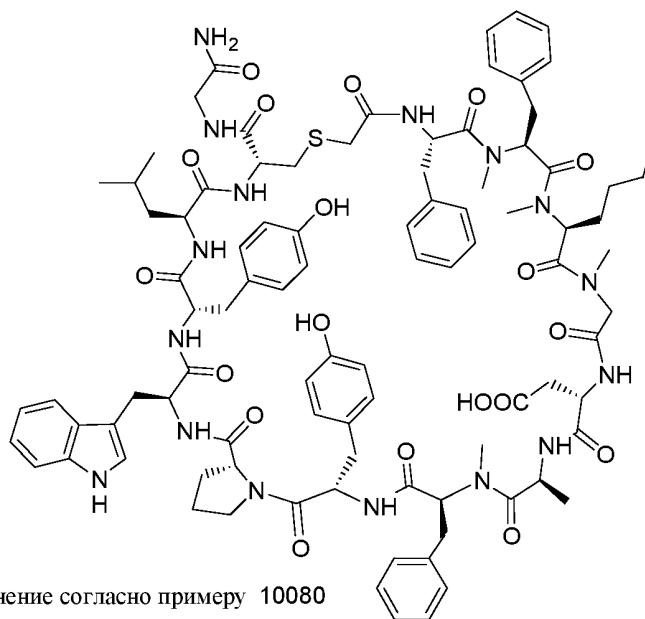
Неочищенное вещество согласно примеру 10079 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 926,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 926,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 926,4262 (M+2H); Обнаружено: 926,4252 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10080



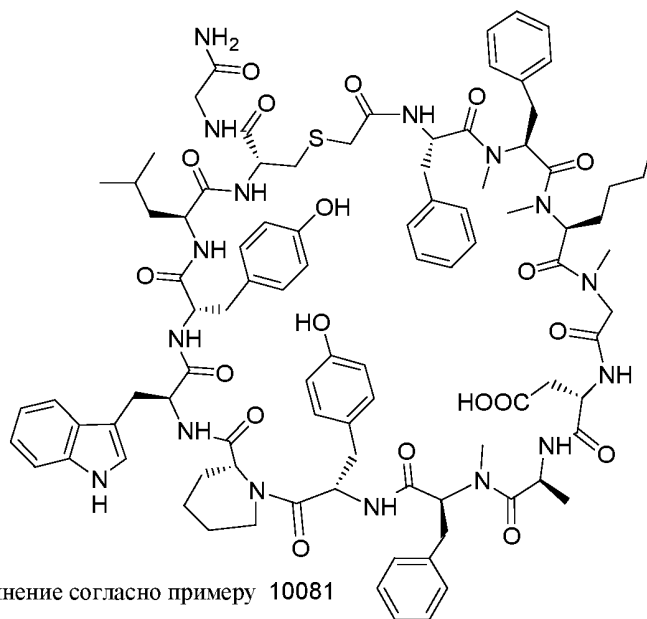
Неочищенное вещество согласно примеру 10080 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 0,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 897,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 897,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 897,4234 (M+2H); Обнаружено: 897,4224 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10081



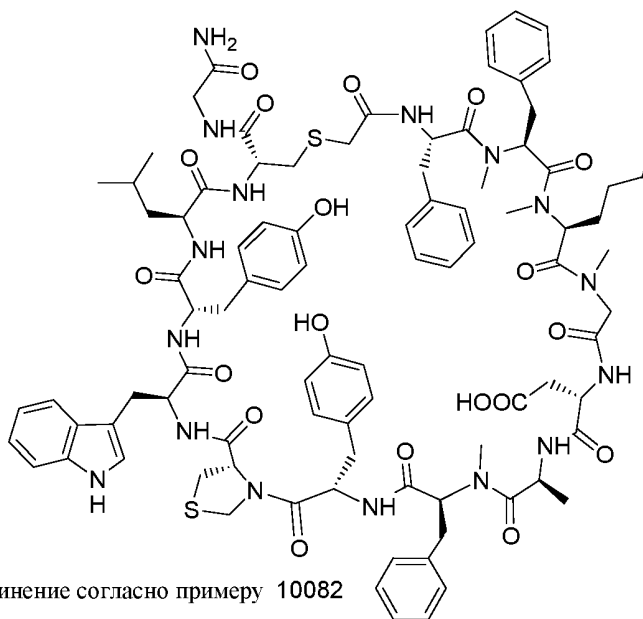
Неочищенное вещество согласно примеру 10081 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 904,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 904,55 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 904,4313 (M+2H); Обнаружено: 904,4304 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10082



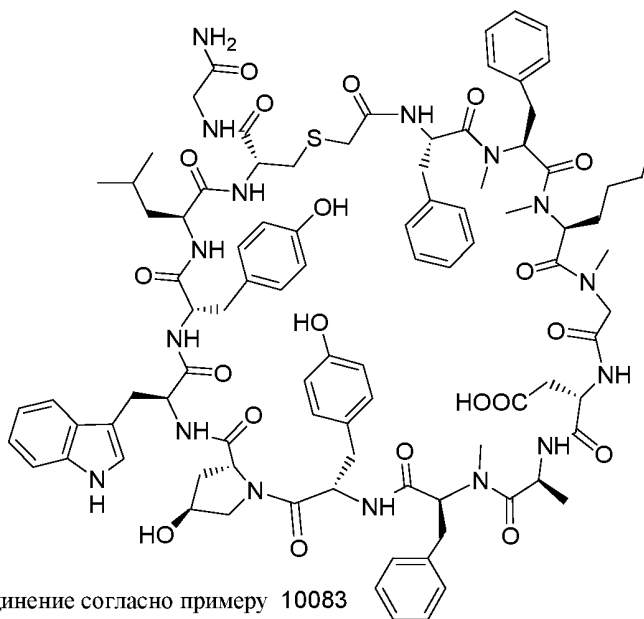
Неочищенное вещество согласно примеру 10082 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 906,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,29 мин; ESI-MS(+) m/z 906,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 906,4017 (M+2H); Обнаружено: 906,4014 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10083



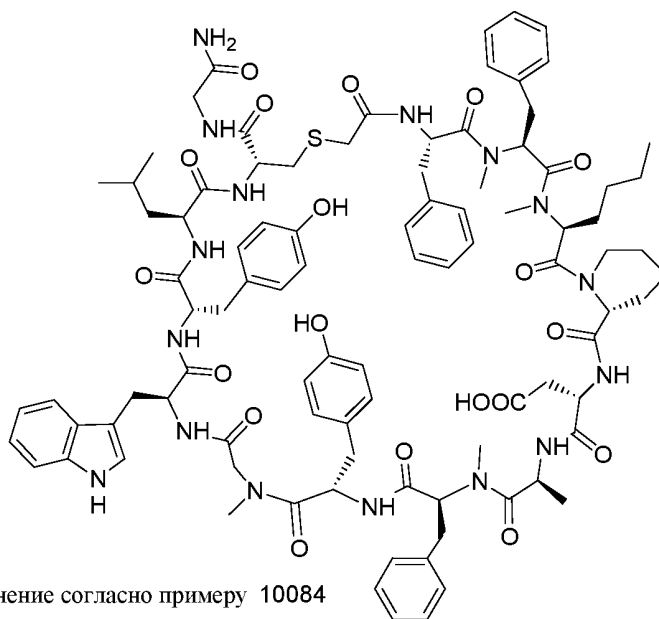
Неочищенное вещество согласно примеру 10083 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 905,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 905,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 905,4209 (M+2H); Обнаружено: 905,4196 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10084



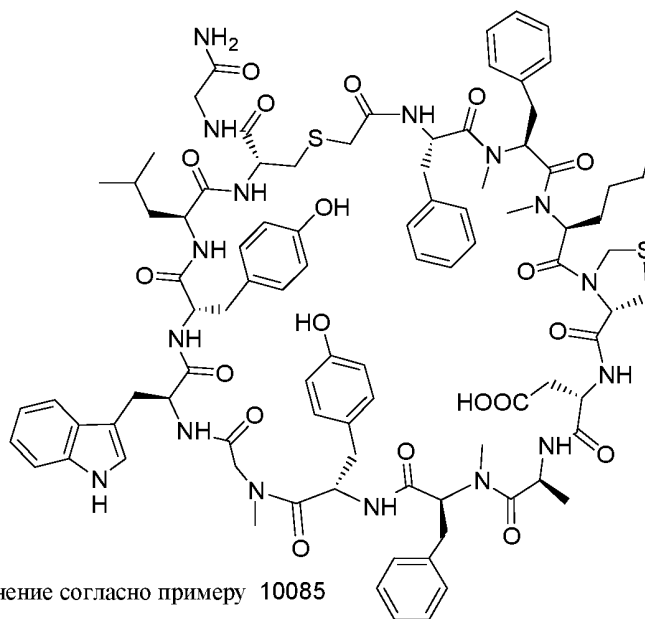
Неочищенное вещество согласно примеру 10084 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 904,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z 904,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 904,4313 (M+2H); Обнаружено: 904,4304 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10085



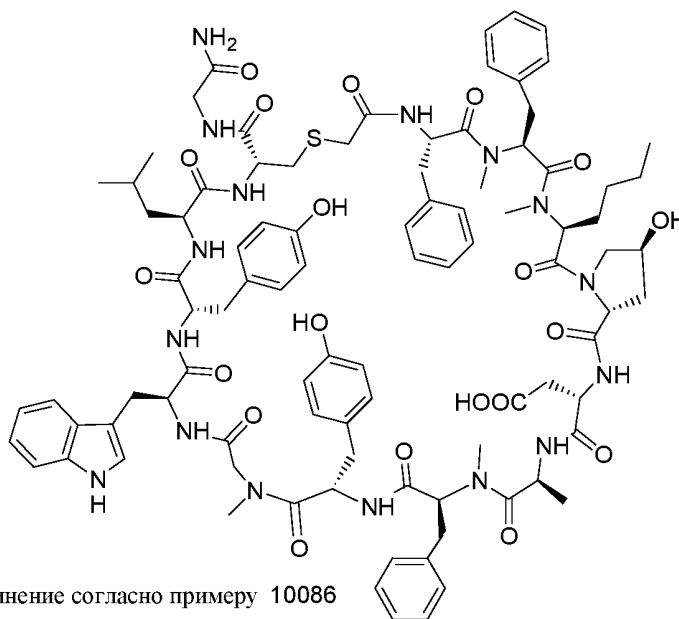
Неочищенное вещество согласно примеру 10085 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 907,35 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,38 мин; ESI-MS(+) m/z 906,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 906,4017 (M+2H); Обнаружено: 906,4011 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10086



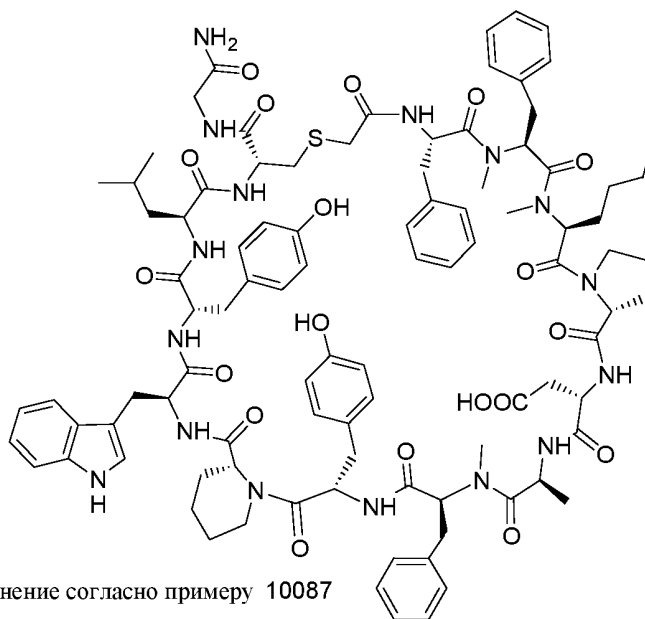
Неочищенное вещество согласно примеру 10086 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 905,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 905,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 905,4209 (M+2H); Обнаружено: 905,4198 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10087



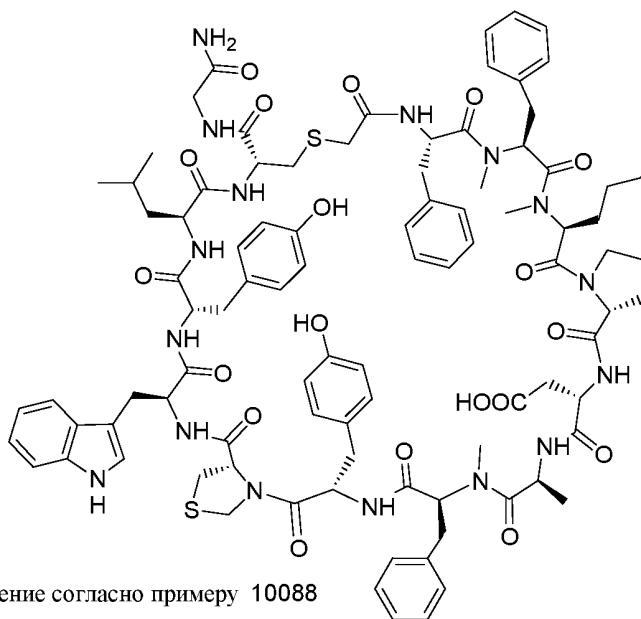
Неочищенное вещество согласно примеру 10087 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 917,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,40 мин; ESI-MS(+) m/z 917,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,4391 (M+2H); Обнаружено: 917,4378 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10088



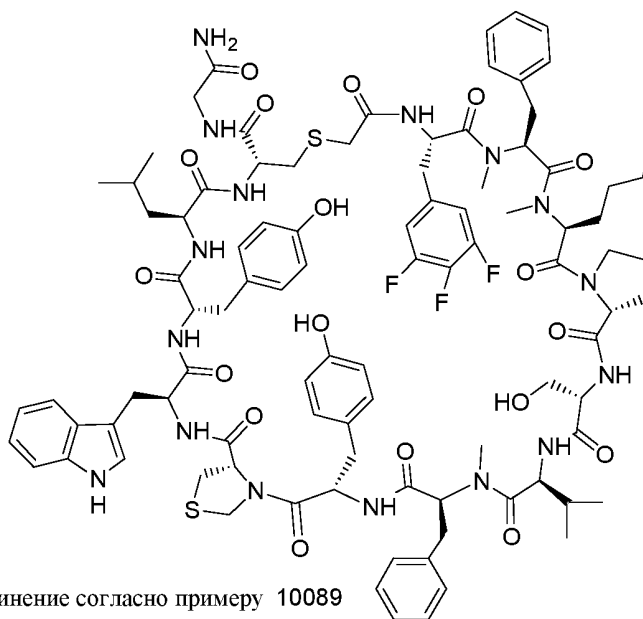
Неочищенное вещество согласно примеру 10088 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 919,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,33 мин; ESI-MS(+) m/z 919,95 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 919,4095 (M+2H); Обнаружено: 919,4090 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10089



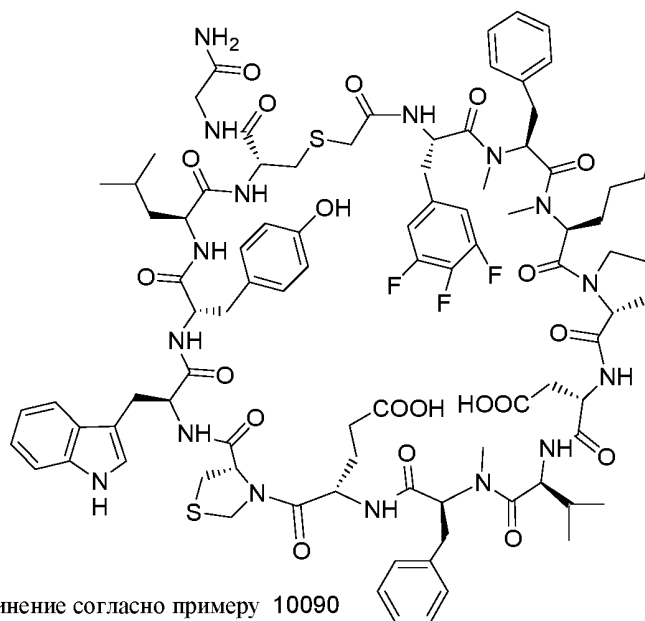
Неочищенное вещество согласно примеру 10089 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,14 мин; ESI-MS(-) m/z 945,30 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,19 мин; ESI-MS(+) m/z 947,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 946,4135 (M+2H); Обнаружено: 946,4148 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10090

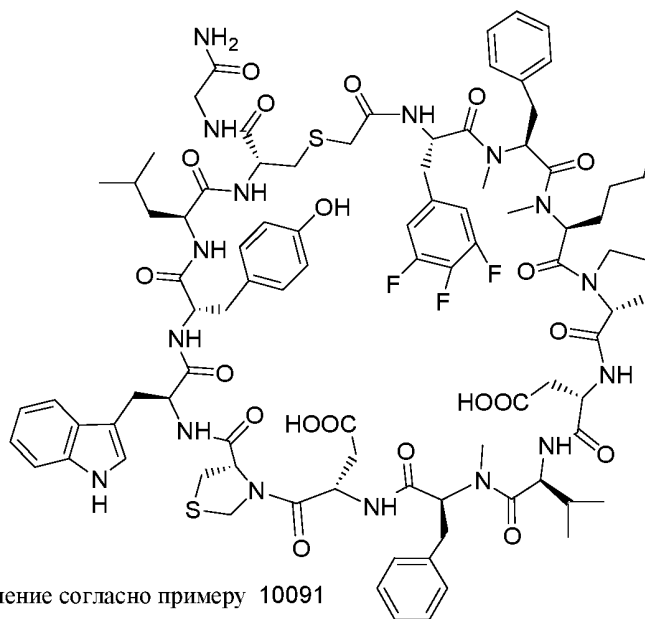


Неочищенное вещество согласно примеру 10090 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 944,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4006 (M+2H); Обнаружено: 943,4012 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10091



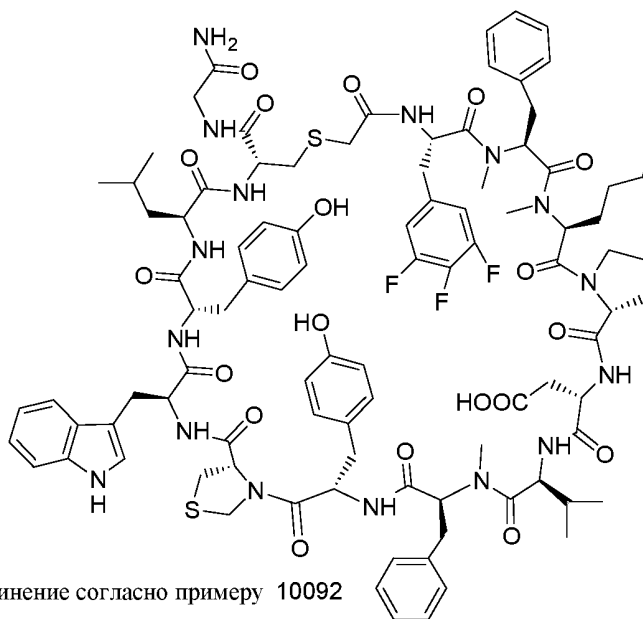
Неочищенное вещество согласно примеру 10091 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(-) m/z 935,2 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,01 мин; ESI-MS(+) m/z 936,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,3928 (M+2H); Обнаружено: 936,3937 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10092

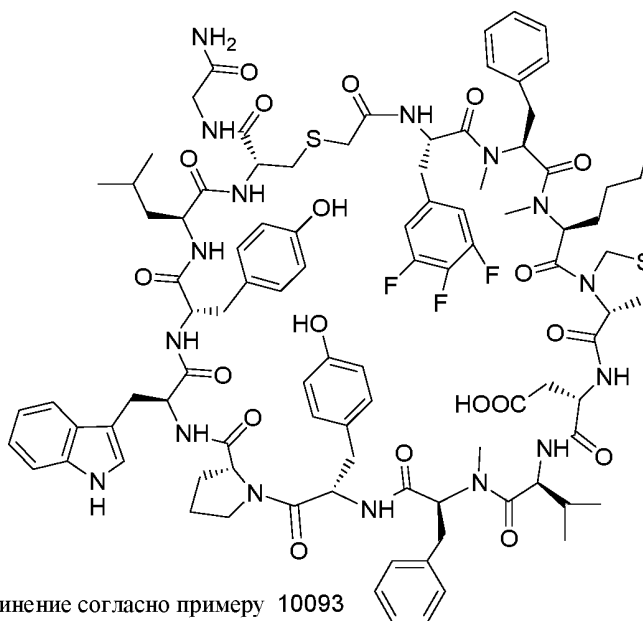


Неочищенное вещество согласно примеру 10092 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,14 мин; ESI-MS(+) m/z 961,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4110 (M+2H); Обнаружено: 960,4109 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10093



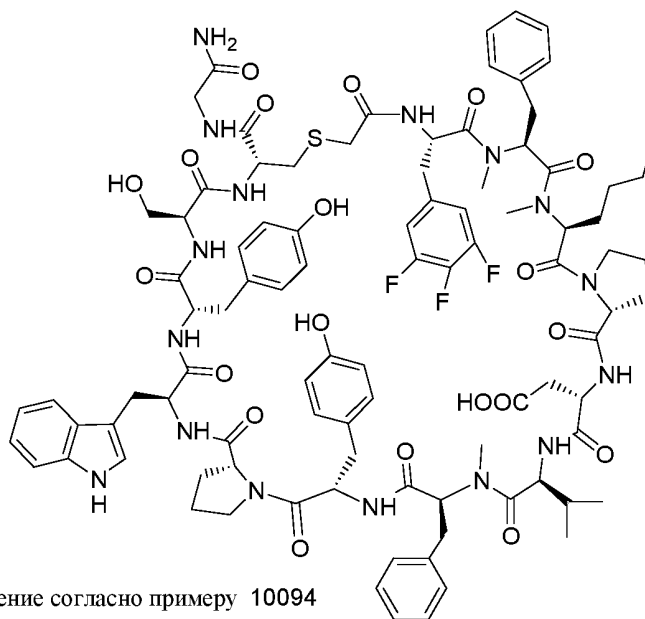
Неочищенное вещество согласно примеру 10093 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(-) m/z 959,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 960,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4110 (M+2H); Обнаружено: 960,4109 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10094



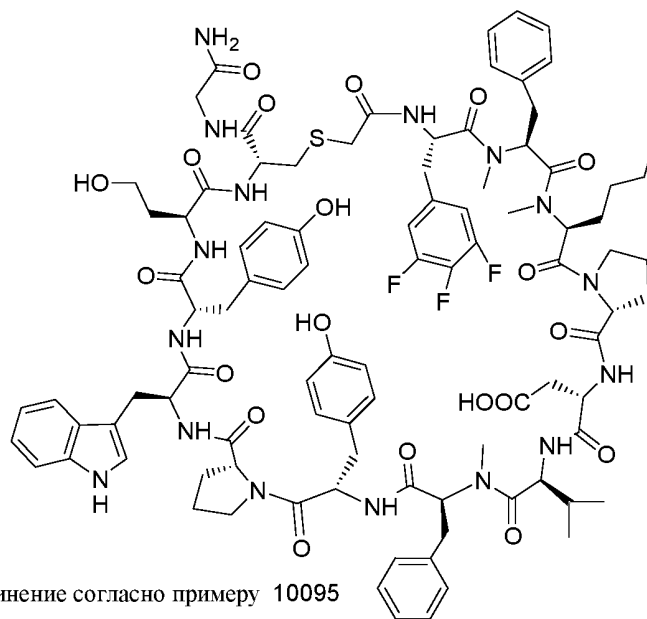
Неочищенное вещество согласно примеру 10094 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 938,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,09 мин; ESI-MS(+) m/z 939,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,4068 (M+2H); Обнаружено: 938,4065 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10095



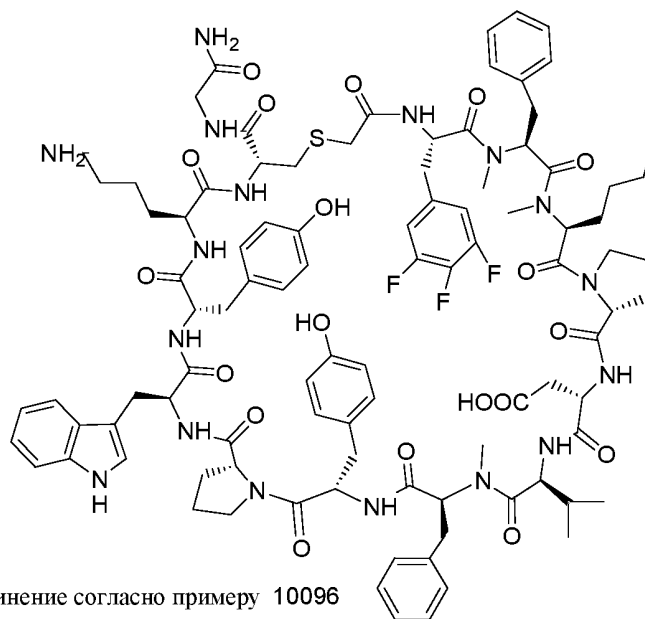
Неочищенное вещество согласно примеру 10095 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 946,30 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 946,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,4146 (M+2H); Обнаружено: 945,4132 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10096



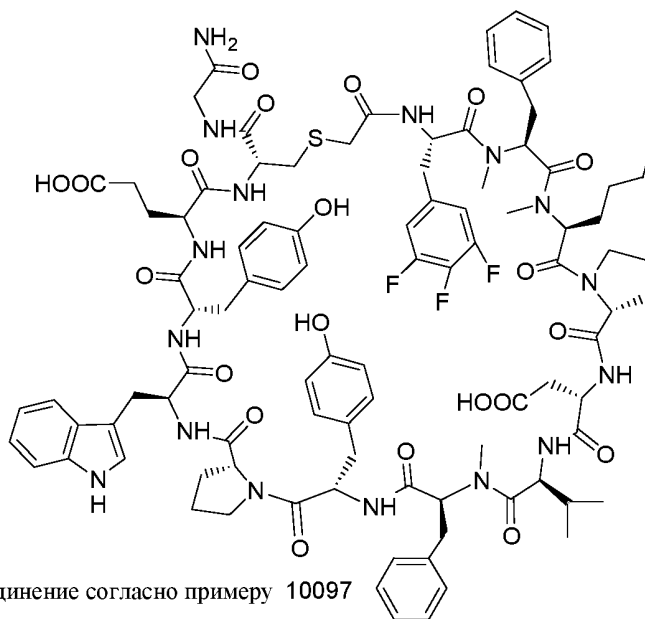
Неочищенное вещество согласно примеру 10096 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 959,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 959,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,9382 (M+2H); Обнаружено: 958,9363 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10097



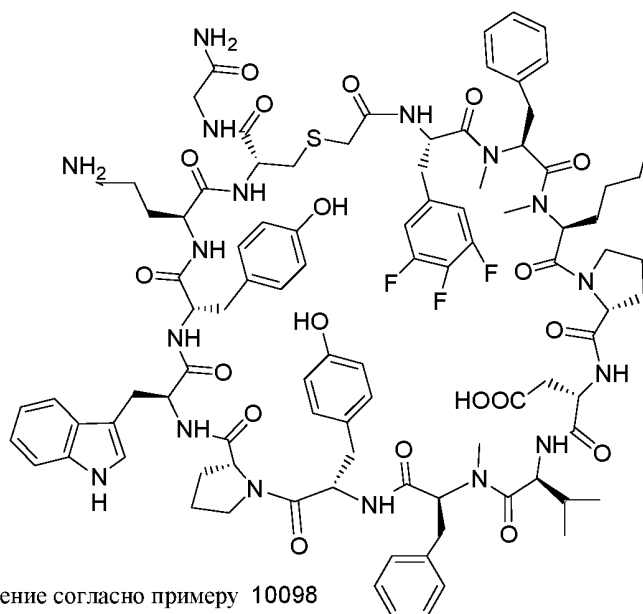
Неочищенное вещество согласно примеру 10097 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 44,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 959,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,11 мин; ESI-MS(+) m/z 959,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 959,4121 (M+2H); Обнаружено: 959,4115 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10098



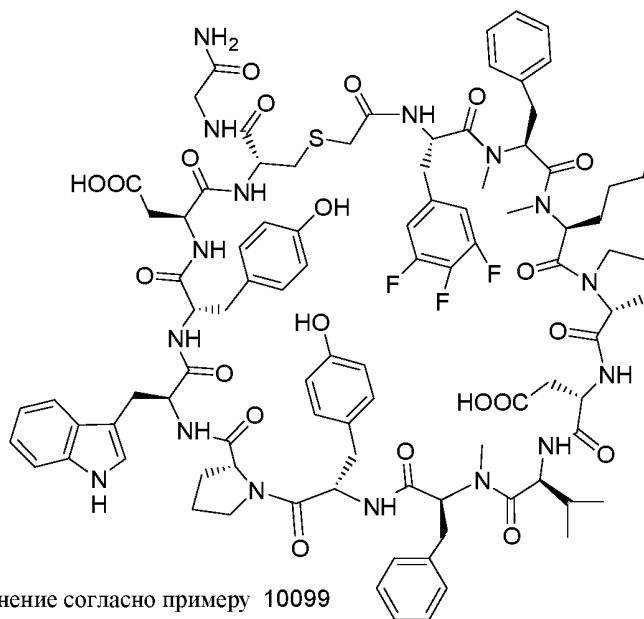
Неочищенное вещество согласно примеру 10098 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,91 мин; ESI-MS(+) m/z 952,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,30 мин; ESI-MS(+) m/z 952,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 951,9304 (M+2H); Обнаружено: 951,9286 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10099



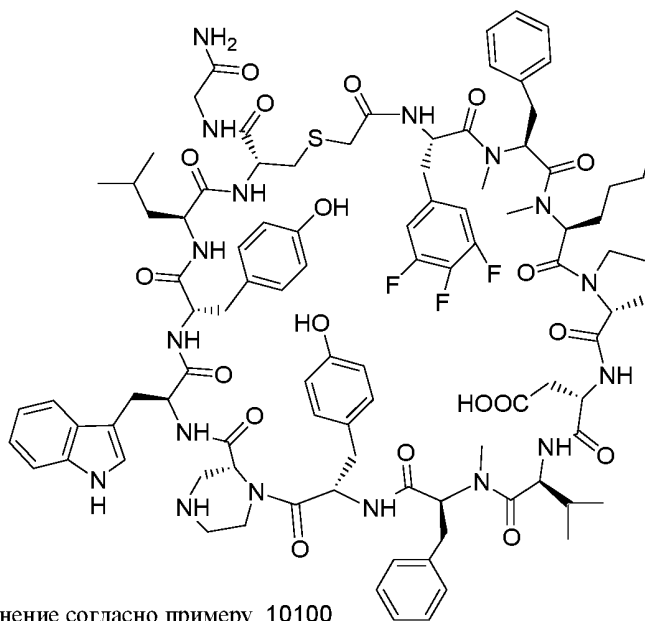
Неочищенное вещество согласно примеру 10099 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 952,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 953,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 952,4042 (M+2H); Обнаружено: 952,4045 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10100



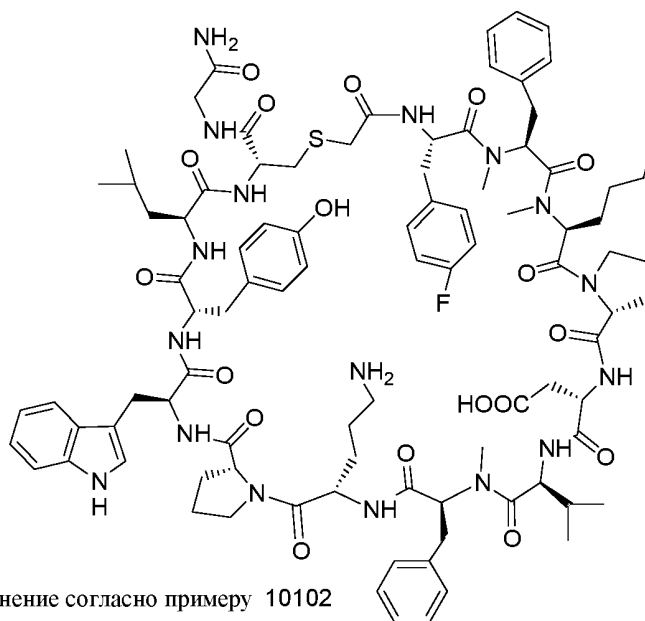
Неочищенное вещество согласно примеру 10100 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 959,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 959,25 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,9382 (M+2H); Обнаружено: 958,9368 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10102

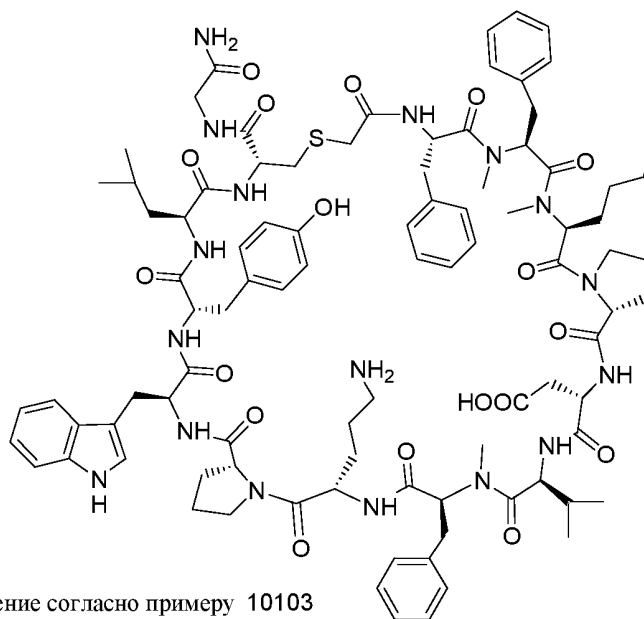


Неочищенное вещество согласно примеру 10102 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,90 мин; ESI-MS(+) m/z 909,05 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,9502 (M+2H); Обнаружено: 908,9476 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10103



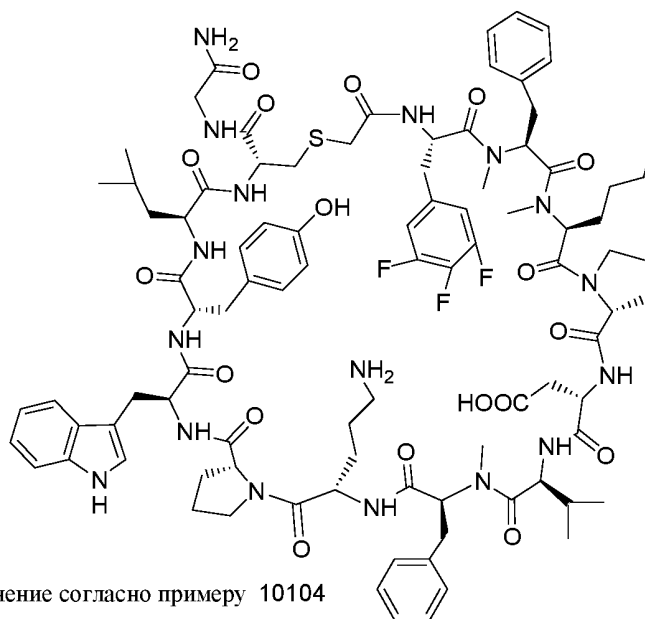
Неочищенное вещество согласно примеру 10103 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,88 мин; ESI-MS(+) m/z 900,35 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 900,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 899,9549 (M+2H); Обнаружено: 899,9521 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10104



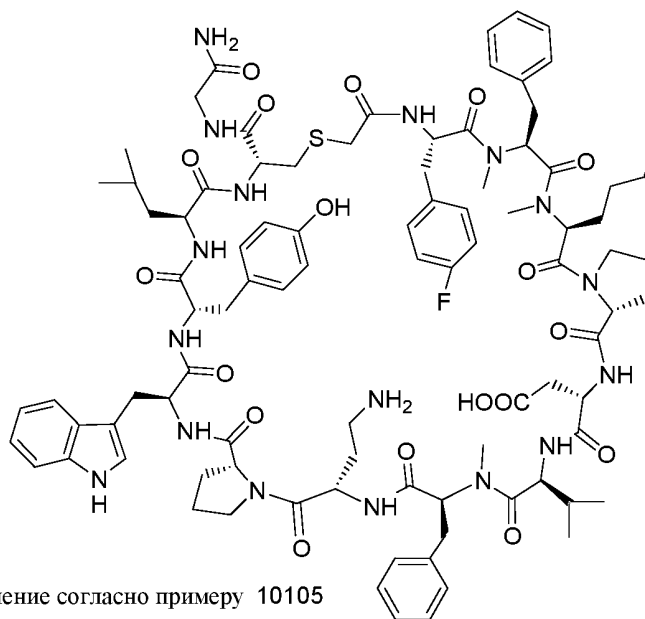
Неочищенное вещество согласно примеру 10104 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 40,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 927,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,44 мин; ESI-MS(+) m/z 927,40 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 926,9408 (M+2H); Обнаружено: 926,9375 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10105



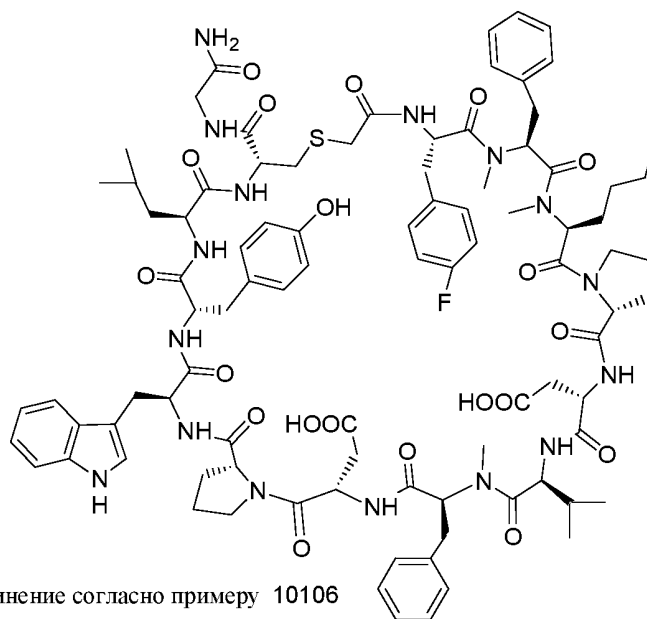
Неочищенное вещество согласно примеру 10105 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,88 мин; ESI-MS(+) m/z 901,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,44 мин; ESI-MS(+) m/z 902,15 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 901,9424 (M+2H); Обнаружено: 901,9385 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10106

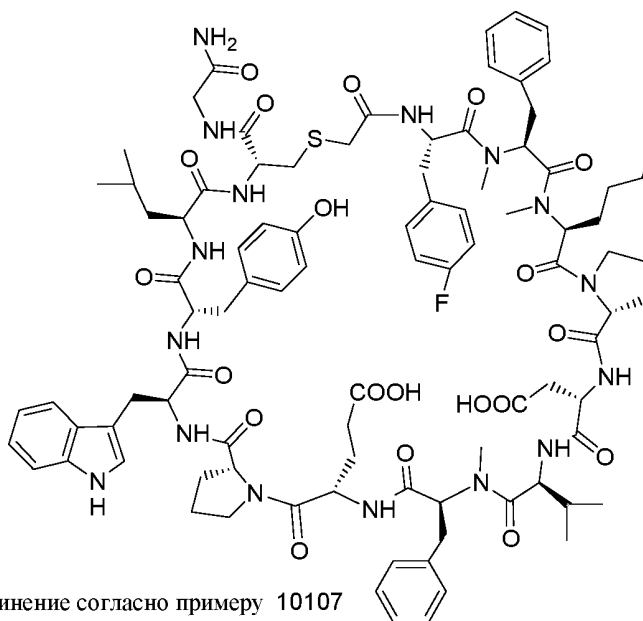


Неочищенное вещество согласно примеру 10106 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 40,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 910,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 909,4240 (M+2H); Обнаружено: 909,4215 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10107



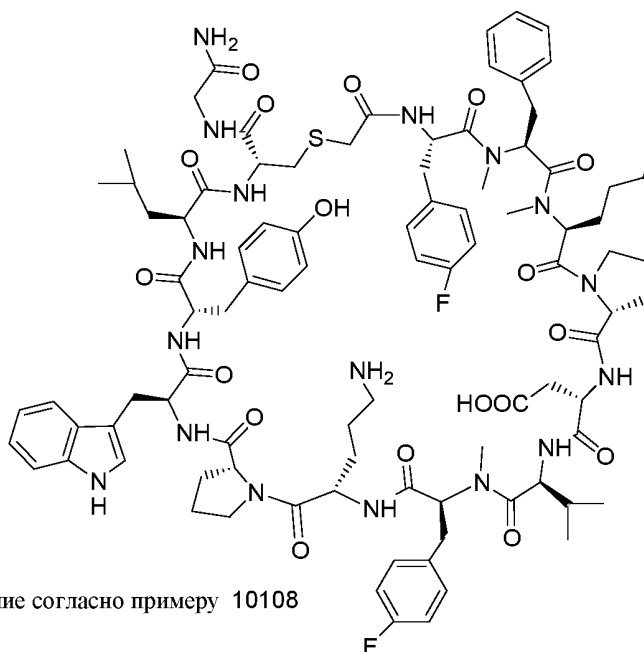
Неочищенное вещество согласно примеру 10107 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 42,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 917,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 917,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4318 (M+2H); Обнаружено: 916,4293 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10108



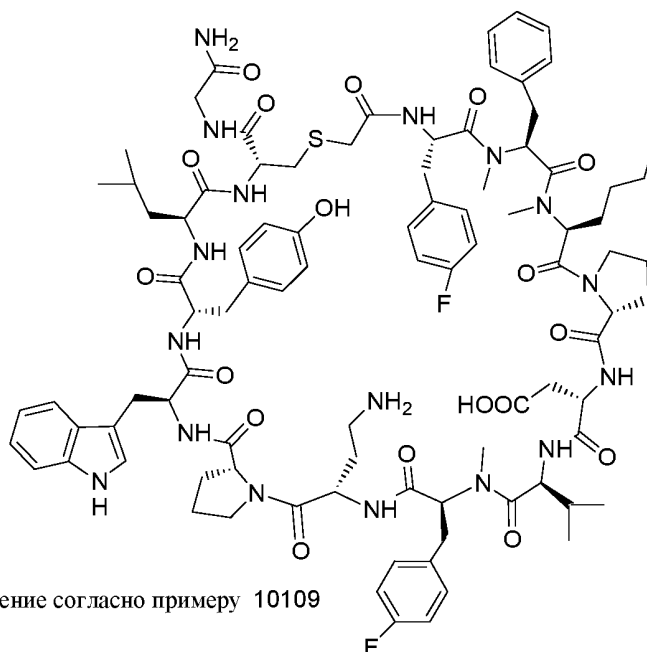
Неочищенное вещество согласно примеру 10108 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 918,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 918,40 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 917,9455 (M+2H); Обнаружено: 917,9416 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10109



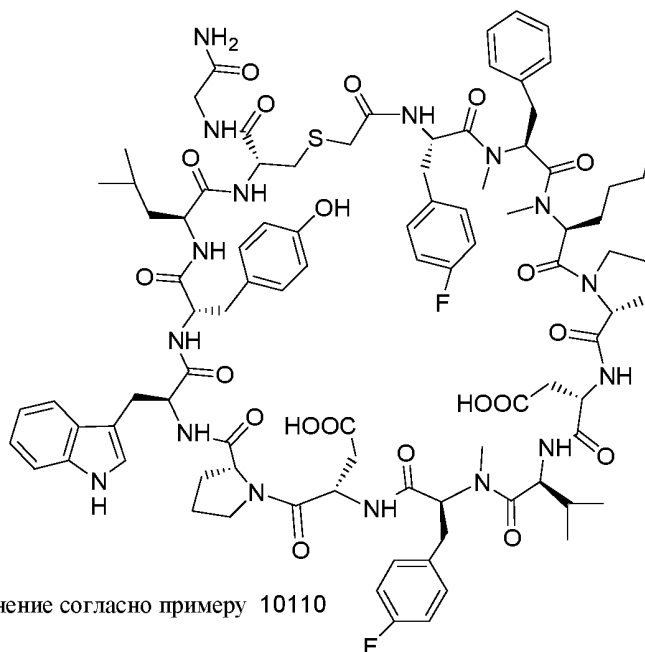
Неочищенное вещество согласно примеру 10109 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 45,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,86 мин; ESI-MS(+) m/z 912,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,07 мин; ESI-MS(+) m/z 911,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 910,9377 (M+2H); Обнаружено: 910,9345 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10110



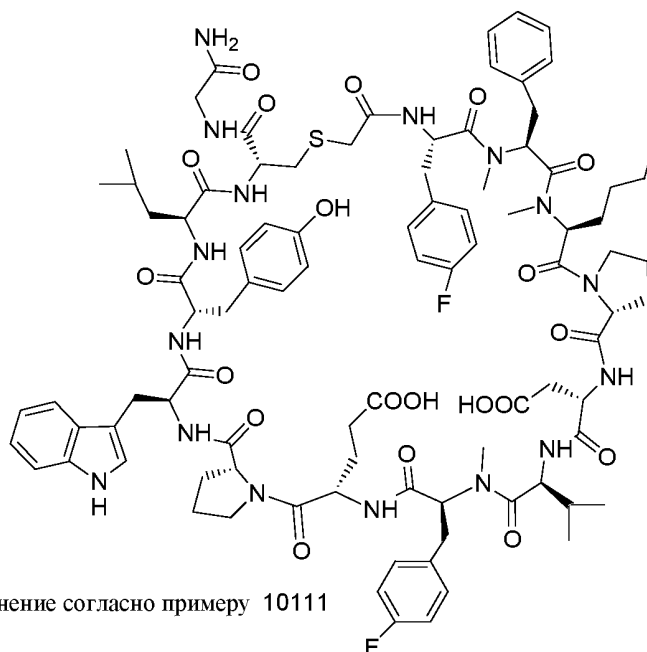
Неочищенное вещество согласно примеру 10110 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 919,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 919,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 918,4193 (M+2H); Обнаружено: 918,4171 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10111



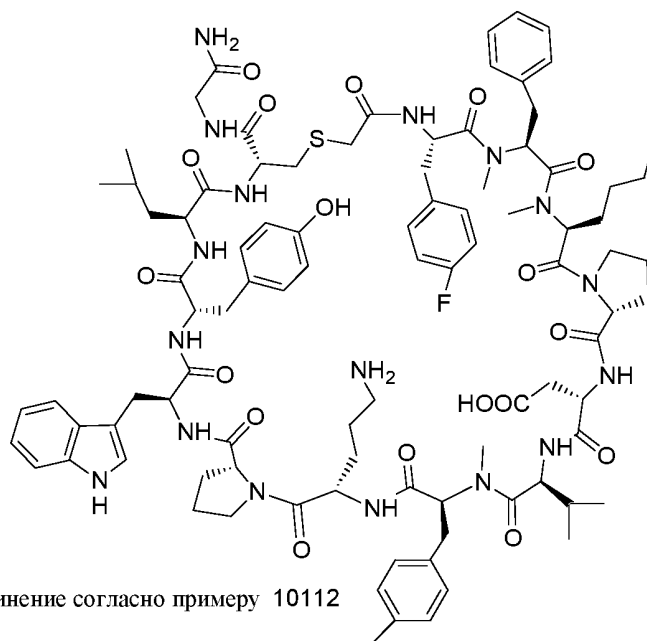
Неочищенное вещество согласно примеру 10111 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 925,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,21 мин; ESI-MS(+) m/z 926,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 925,4271 (M+2H); Обнаружено: 925,4250 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10112



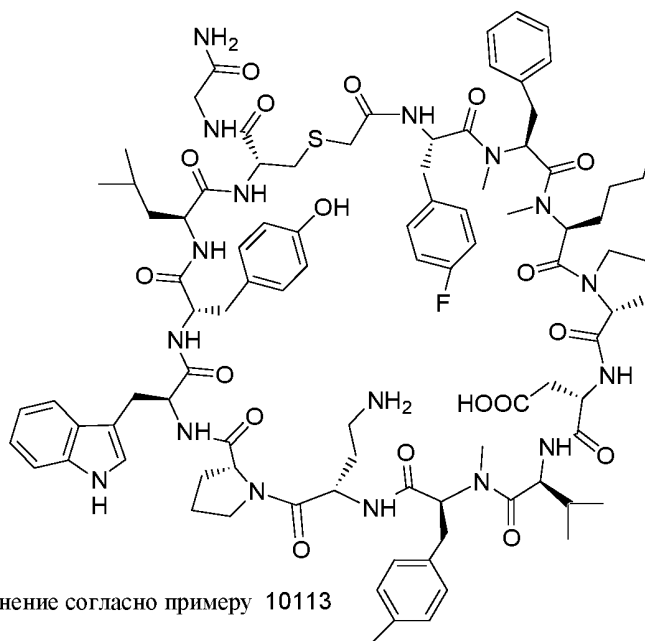
Неочищенное вещество согласно примеру 10112 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 41,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 916,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,11 мин; ESI-MS(+) m/z 916,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 915,9580 (M+2H); Обнаружено: 915,9549 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10113

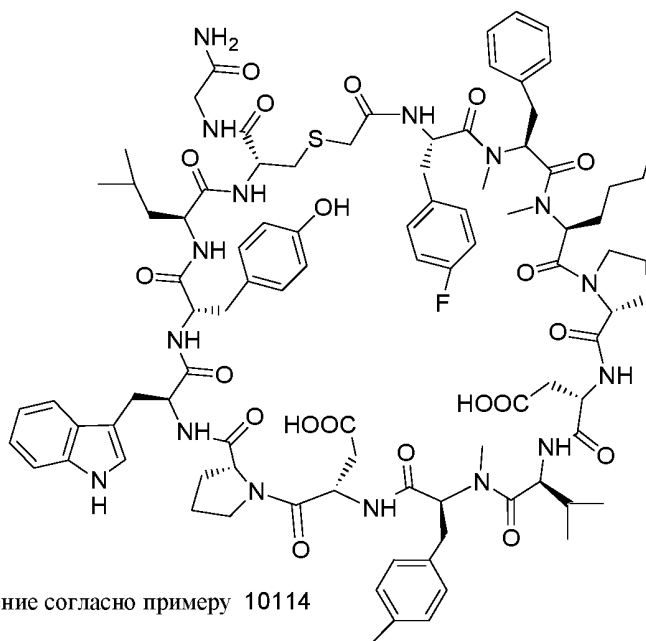


Неочищенное вещество согласно примеру 10113 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,96 мин; ESI-MS(+) m/z 909,40 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,9502 (M+2H); Обнаружено: 908,9469 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10114



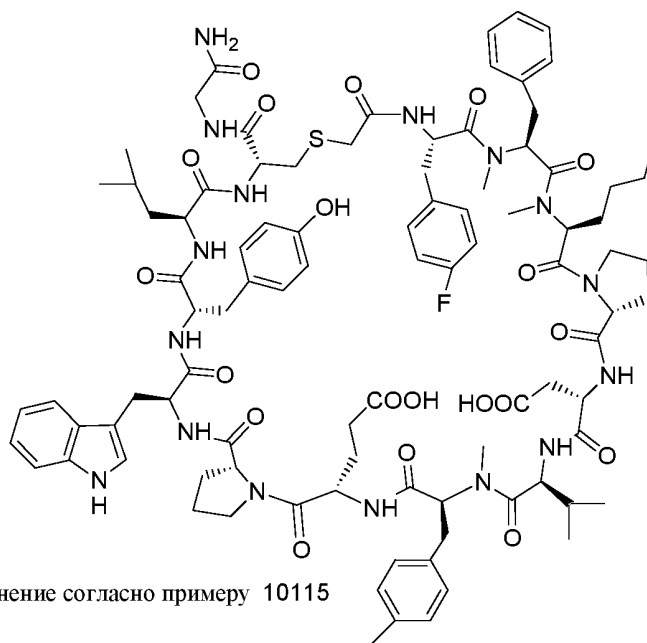
Неочищенное вещество согласно примеру 10114 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 916,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 917,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,4318 (M+2H); Обнаружено: 916,4293 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10115



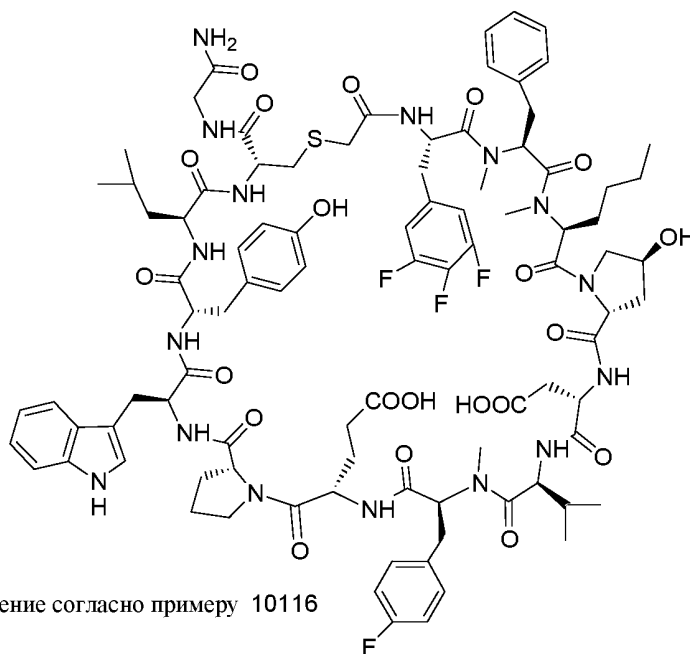
Неочищенное вещество согласно примеру 10115 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 923,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 923,95 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 923,4397 (M+2H); Обнаружено: 923,4369 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10116



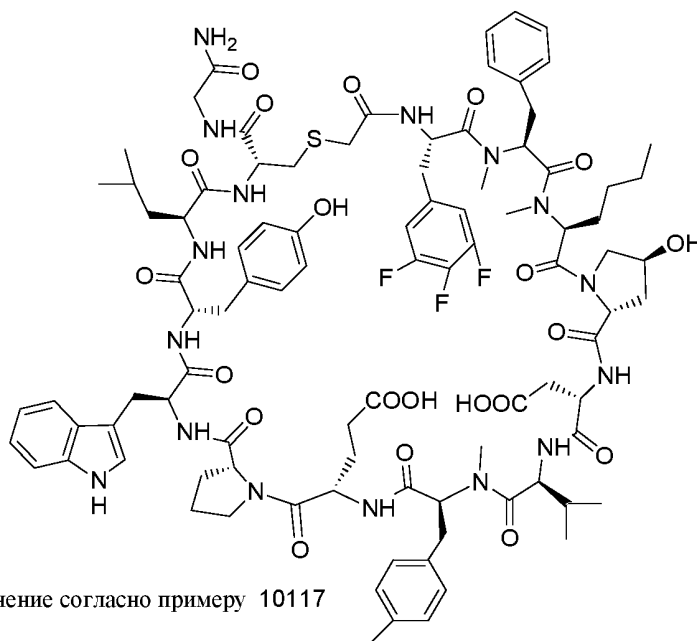
Неочищенное вещество согласно примеру 10116 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 951,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 951,90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,4152 (M+2H); Обнаружено: 951,4133 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10117



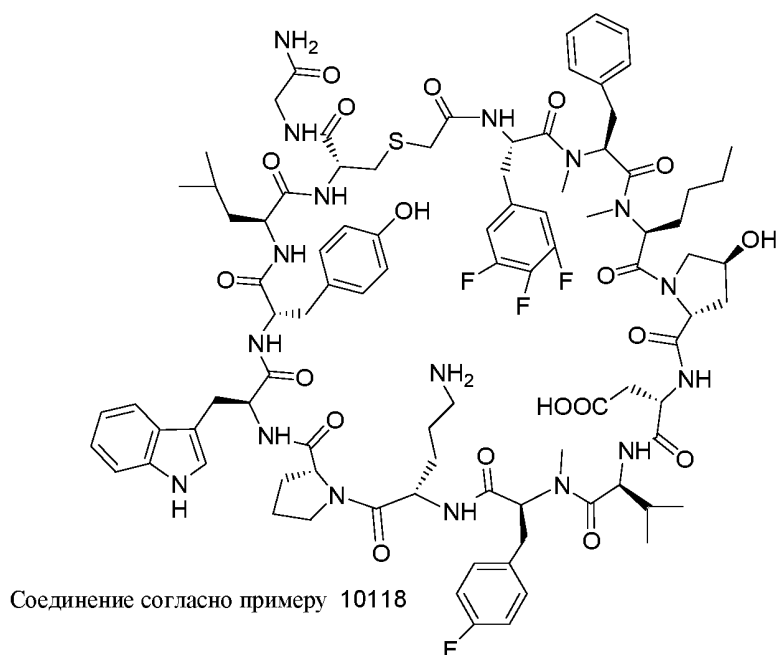
Неочищенное вещество согласно примеру 10117 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 950,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,80 мин; ESI-MS(+) m/z 950,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,4277 (M+2H); Обнаружено: 949,4250 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10118



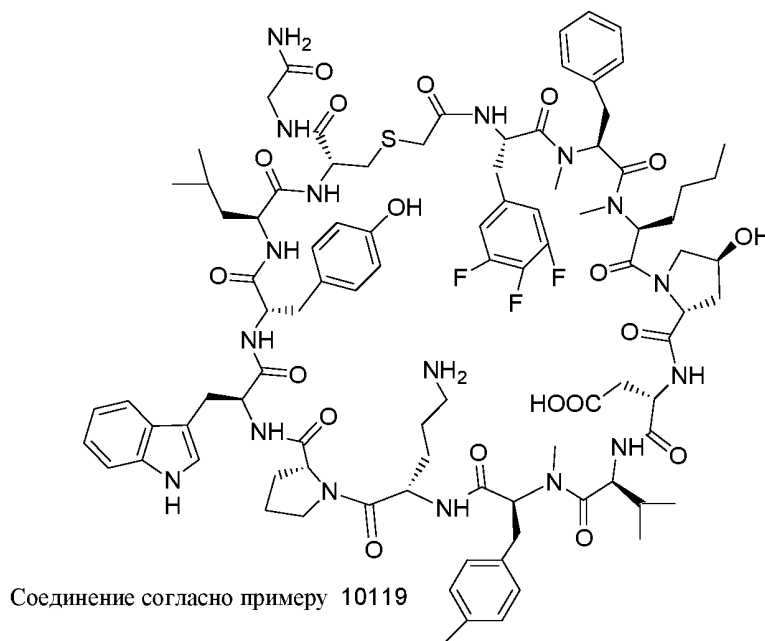
Неочищенное вещество согласно примеру 10118 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 944,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 944,35 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 943,9335 (M+2H); Обнаружено: 943,9302 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10119



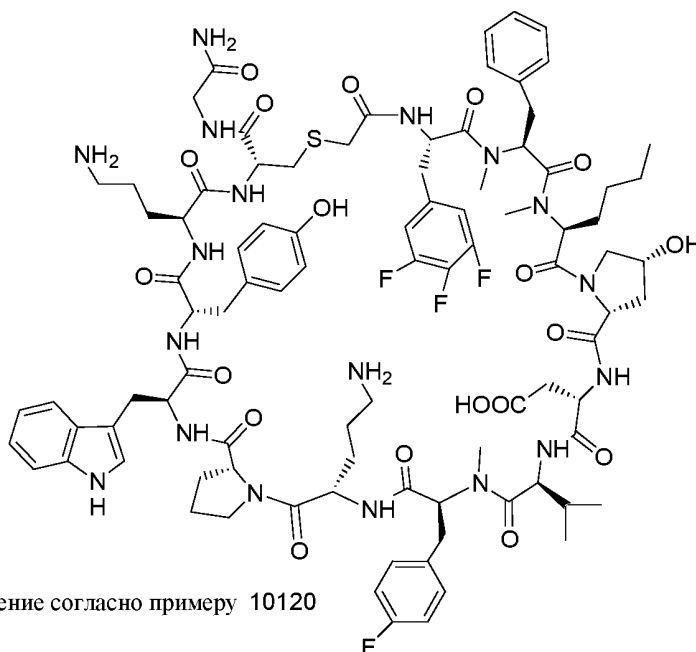
Неочищенное вещество согласно примеру 10119 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 942,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,41 мин; ESI-MS(+) m/z 942,35 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 941,9461 (M+2H); Обнаружено: 941,9436 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10120



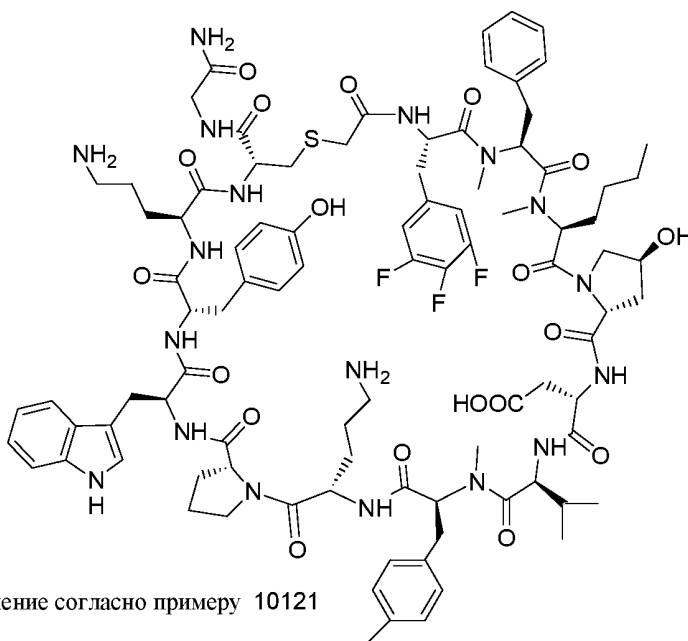
Неочищенное вещество согласно примеру 10120 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 47,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 944,90 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,41 мин; ESI-MS(+) m/z 944,85 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4311 (M+2H); Обнаружено: 944,4283 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10121



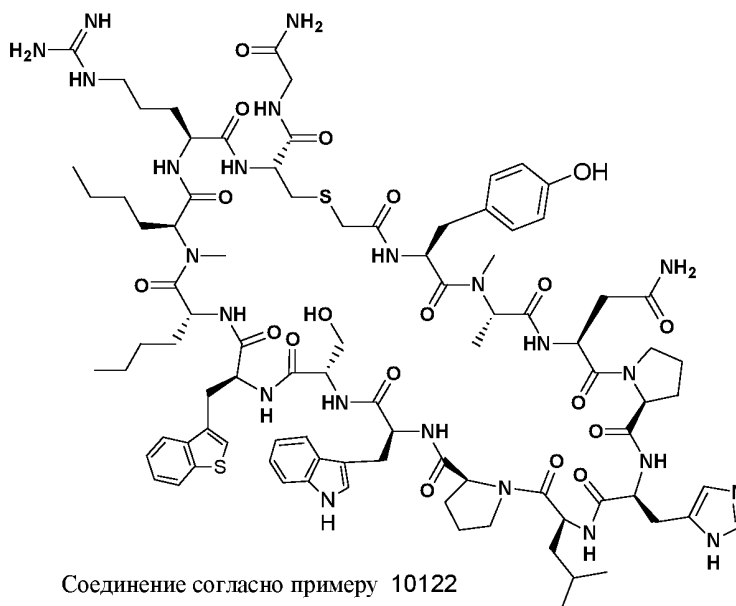
Неочищенное вещество согласно примеру 10121 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 942,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 942,80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,4437 (M+2H); Обнаружено: 942,4407 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10122



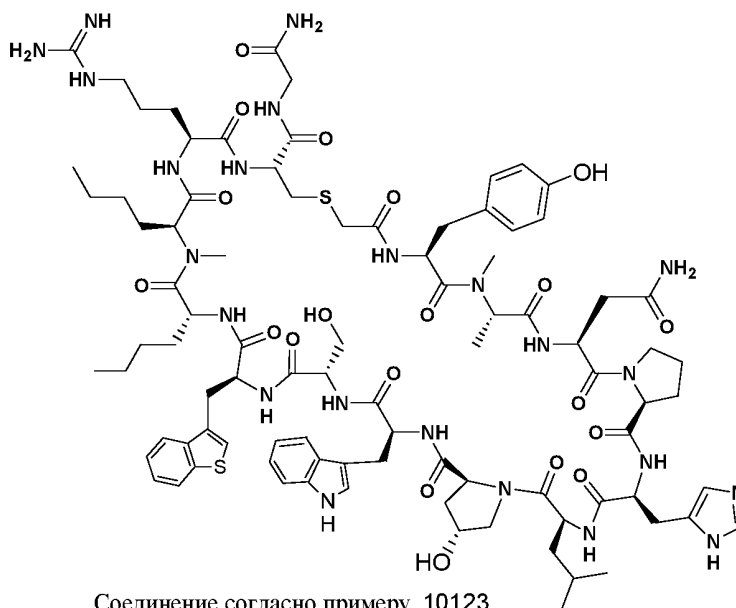
Неочищенное вещество согласно примеру 10122 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 949,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(+) m/z 949,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 948,9555 (M+2H); Обнаружено: 948,9532 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10123

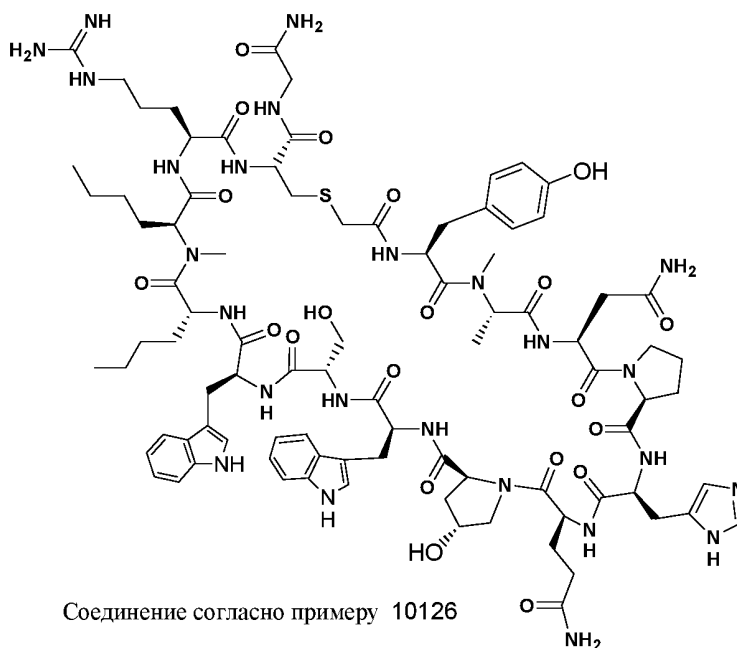


Неочищенное вещество согласно примеру 10123 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 957,15 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 957,30 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10126

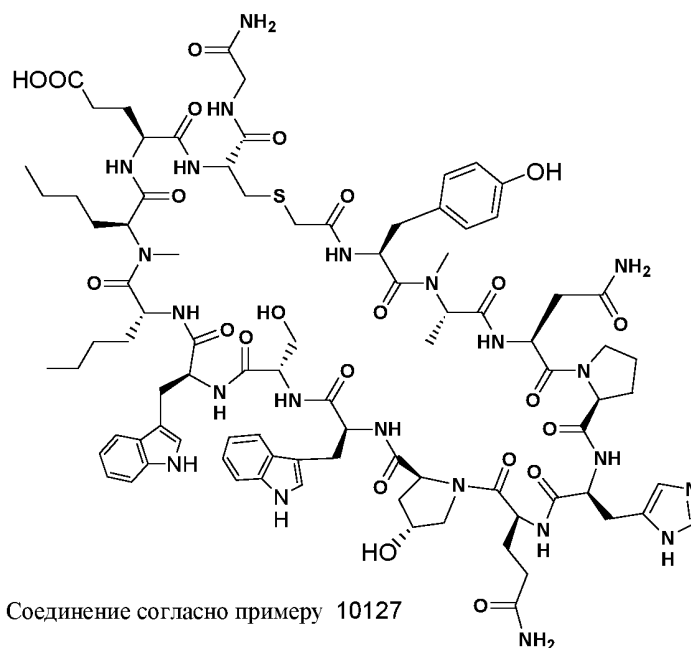


Неочищенное вещество согласно примеру 10126 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 956,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 956,60 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10127



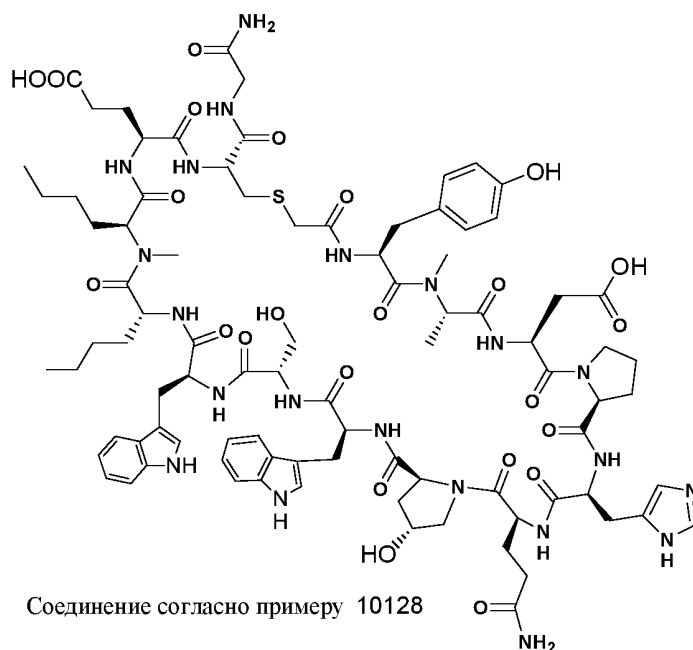
Неочищенное вещество согласно примеру 10127 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 942,95 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 942,80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,4303 (M+2H); Обнаружено: 942,4284 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10128



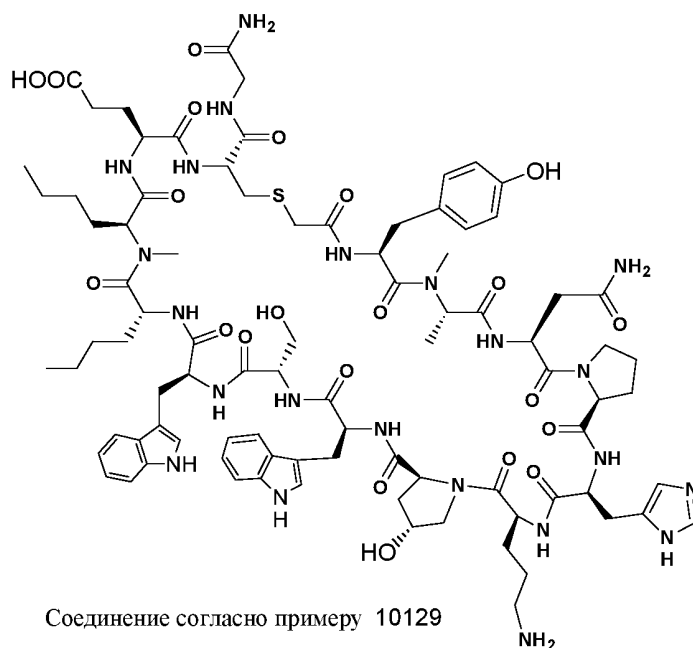
Неочищенное вещество согласно примеру 10128 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 943,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 943,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9223 (M+2H); Обнаружено: 942,9201 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10129



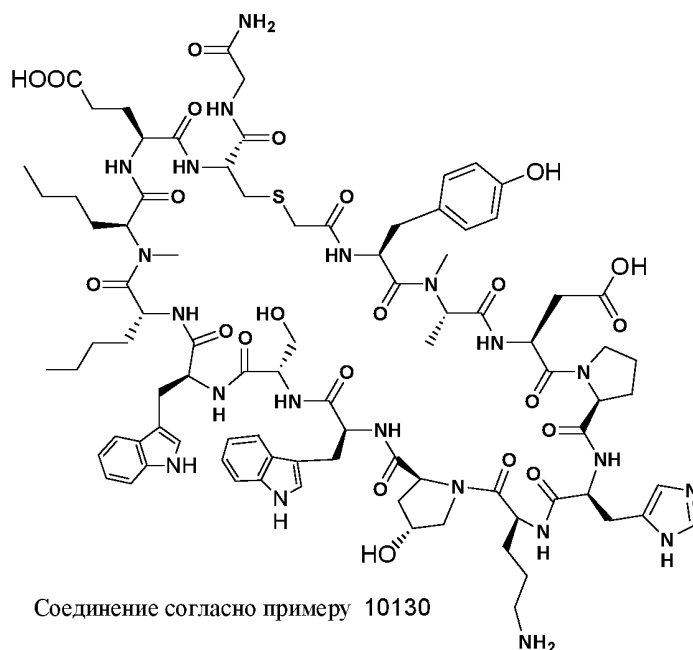
Неочищенное вещество согласно примеру 10129 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 92%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 935,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,04 мин; ESI-MS(+) m/z 935,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,4407 (M+2H); Обнаружено: 935,4384 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10130



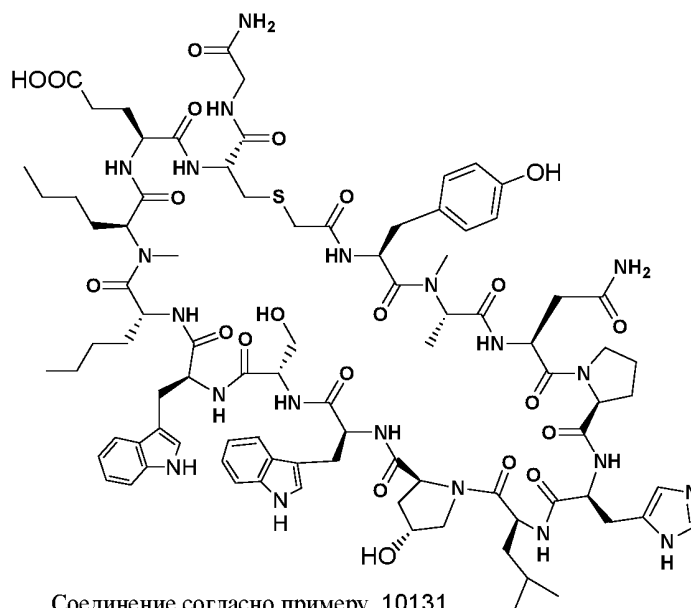
Неочищенное вещество согласно примеру 10130 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 935,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 936,15 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9327 (M+2H); Обнаружено: 935,9300 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10131



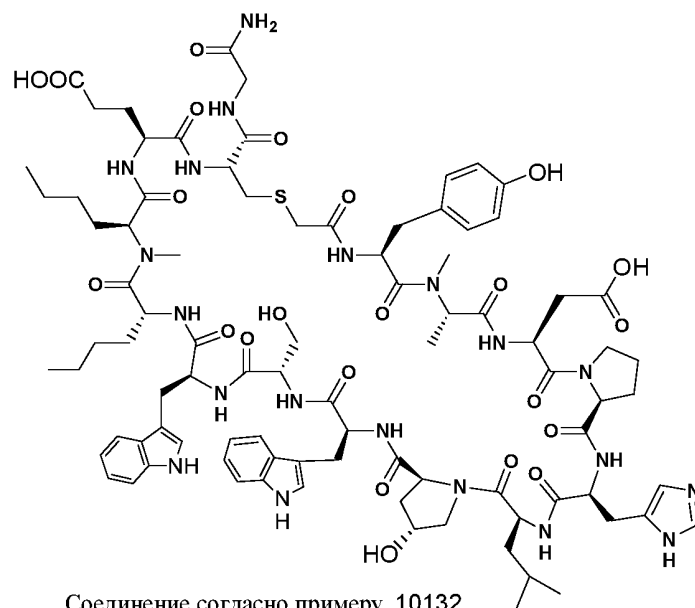
Неочищенное вещество согласно примеру 10131 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,53 мин; ESI-MS(+) m/z 935,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 936,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 934,9431 (M+2H); Обнаружено: 934,9411 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10132



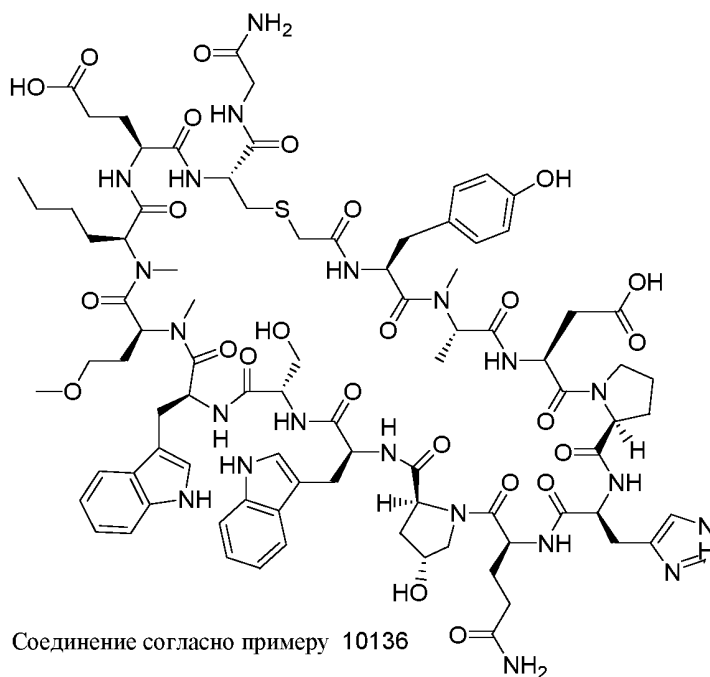
Неочищенное вещество согласно примеру 10132 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 935,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 935,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,4341 (M+2H); Обнаружено: 935,4325 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10136



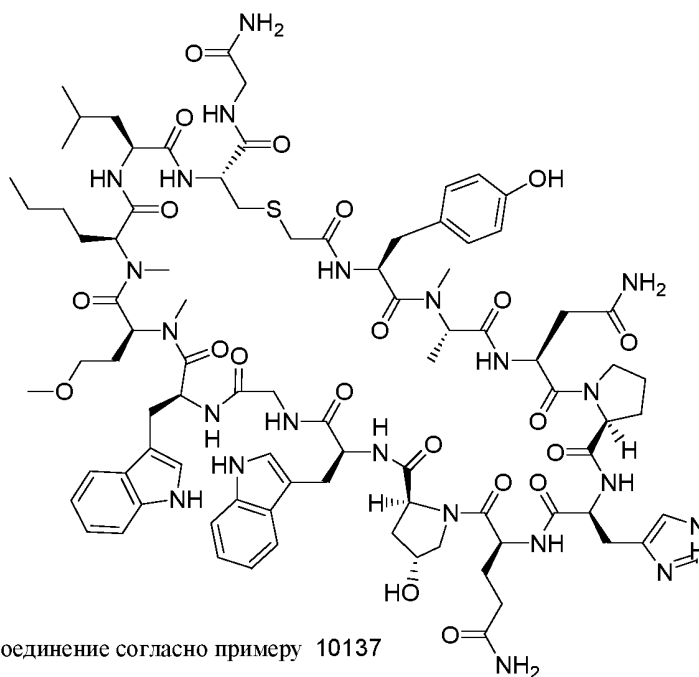
Неочищенное вещество согласно примеру 10136 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,27 мин; ESI-MS(+) m/z 951,00 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 951,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9198 (M+2H); Обнаружено: 950,9178 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10137



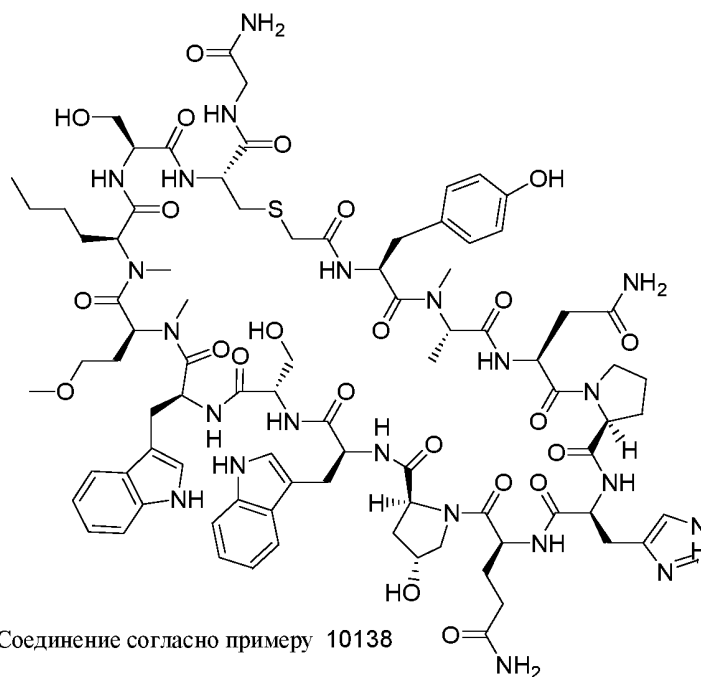
Неочищенное вещество согласно примеру 10137 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 928,30 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 928,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 927,4432 (M+2H); Обнаружено: 927,4417 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10138

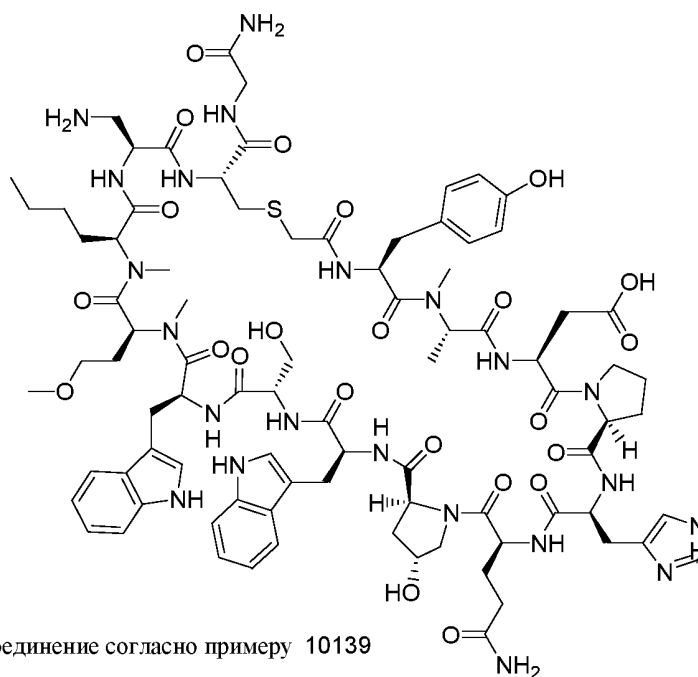


Неочищенное вещество согласно примеру 10138 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 929,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 929,75 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10139

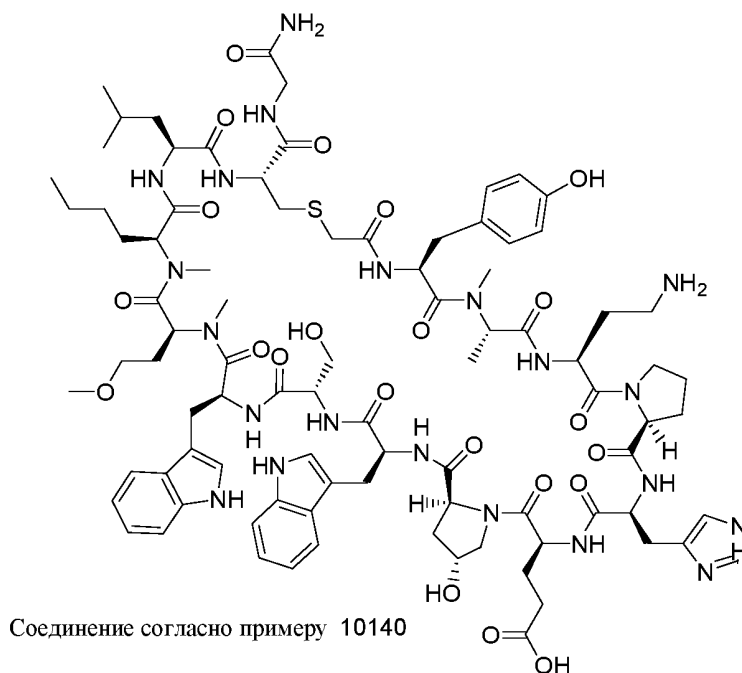


Неочищенное вещество согласно примеру 10139 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 929,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,96 мин; ESI-MS(+) m/z 929,70 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10140



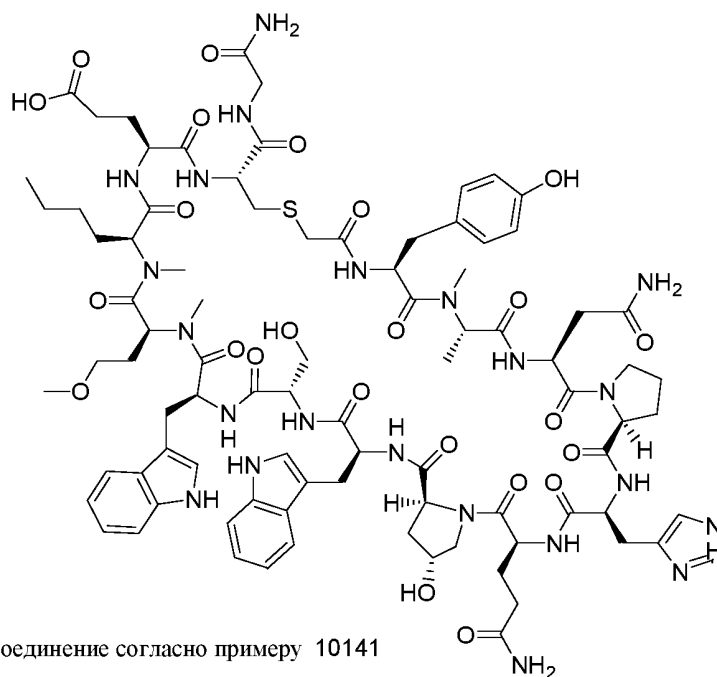
Неочищенное вещество согласно примеру 10140 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 936,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,13 мин; ESI-MS(+) m/z 936,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9509 (M+2H); Обнаружено: 935,9480 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10141



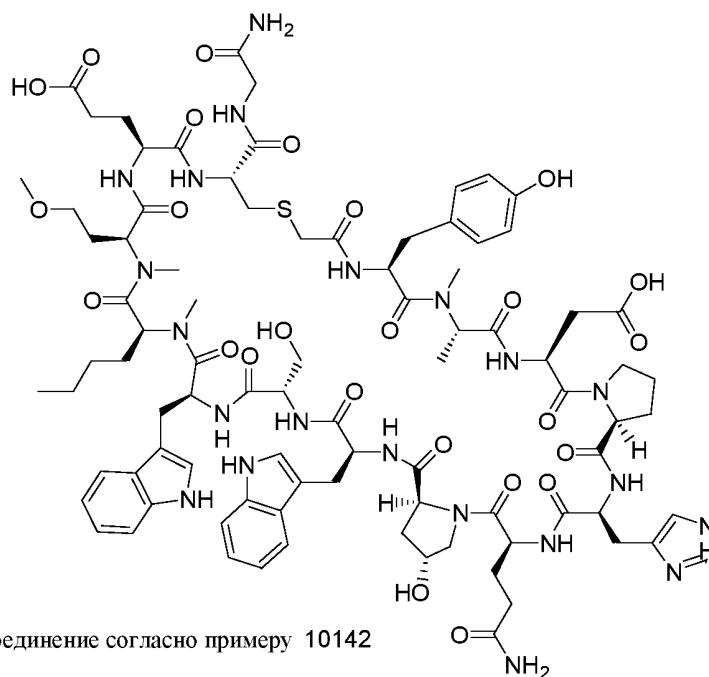
Неочищенное вещество согласно примеру 10141 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 950,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 950,60 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4278 (M+2H); Обнаружено: 950,4262 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10142

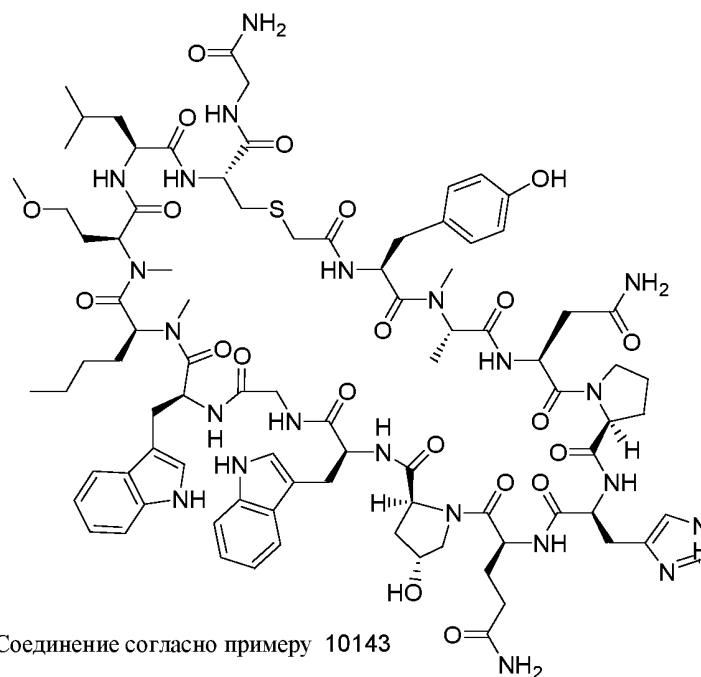


Неочищенное вещество согласно примеру 10142 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 951,90 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9198 (M+2H); Обнаружено: 950,9182 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10143



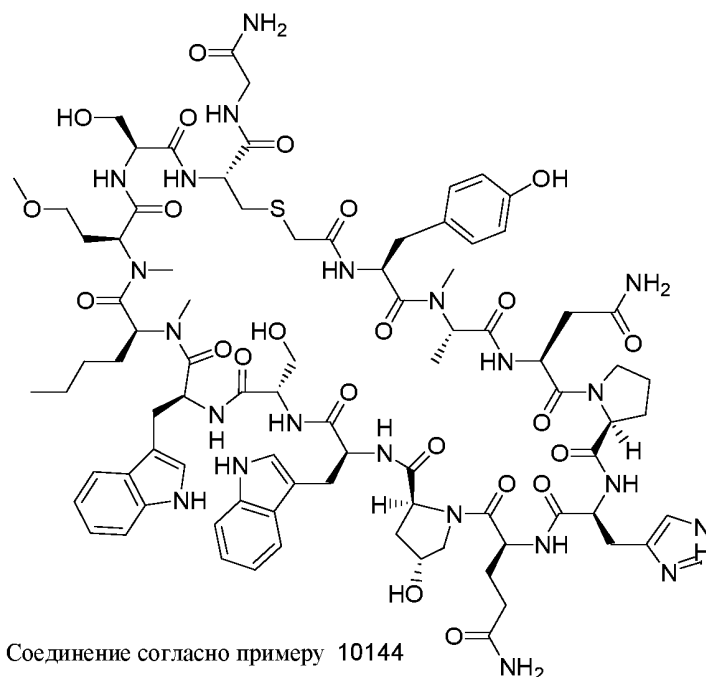
Неочищенное вещество согласно примеру 10143 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 928,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 928,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 927,4432 (M+2H); Обнаружено: 927,4418 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10144



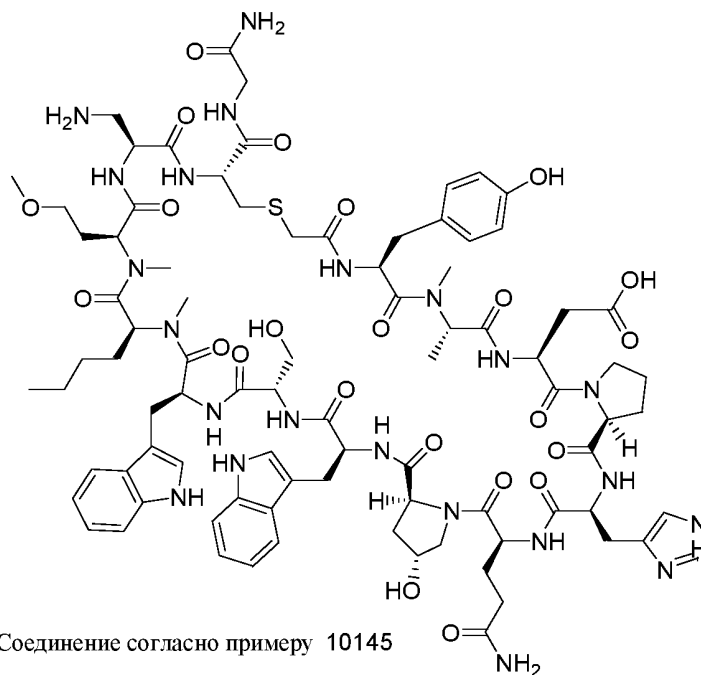
Неочищенное вещество согласно примеру 10144 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 929,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 930,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,4225 (M+2H); Обнаружено: 929,4217 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10145



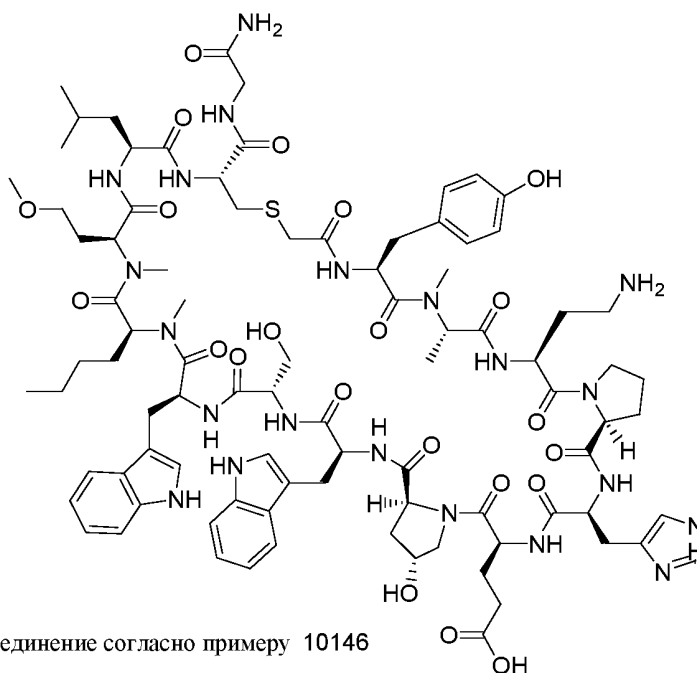
Неочищенное вещество согласно примеру 10145 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 929,55 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,99 мин; ESI-MS(+) m/z 930,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,4225 (M+2H); Обнаружено: 929,4194 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10146



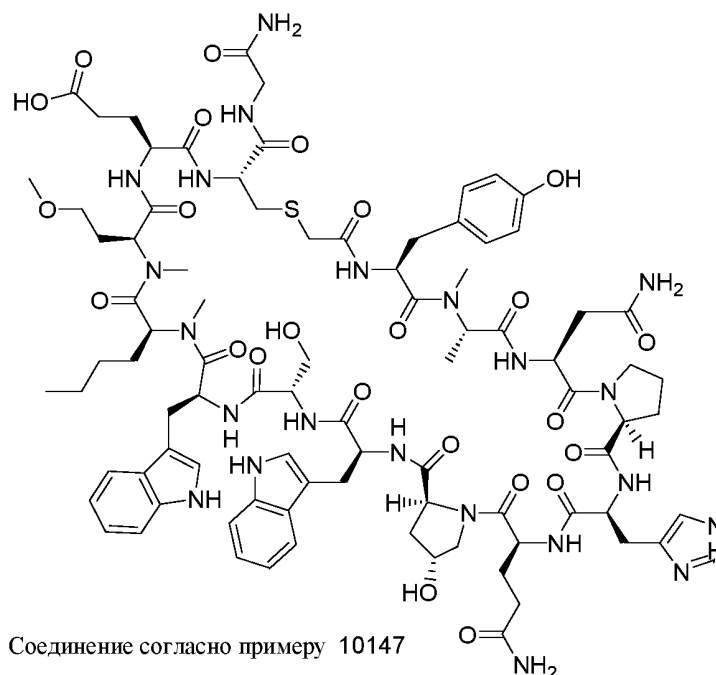
Неочищенное вещество согласно примеру 10146 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 936,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 936,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9509 (M+2H); Обнаружено: 935,9490 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10147



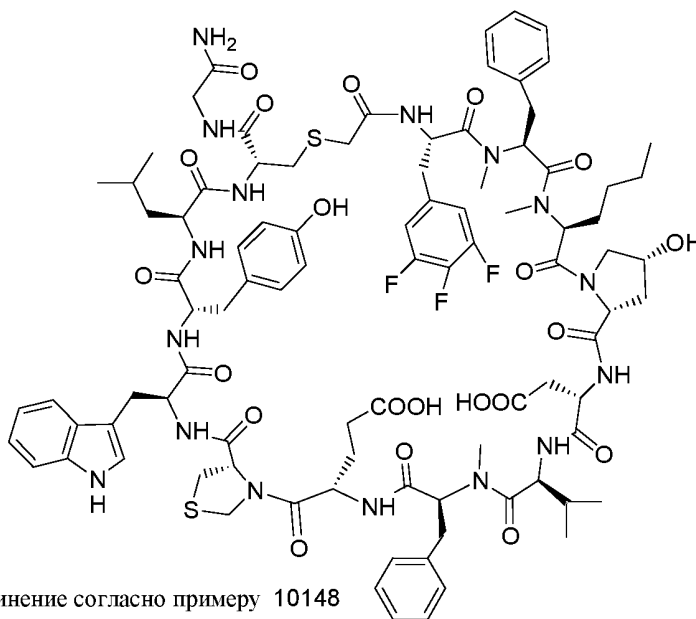
Неочищенное вещество согласно примеру 10147 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,23 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,33 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4278 (M+2H); Обнаружено: 950,4256 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10148

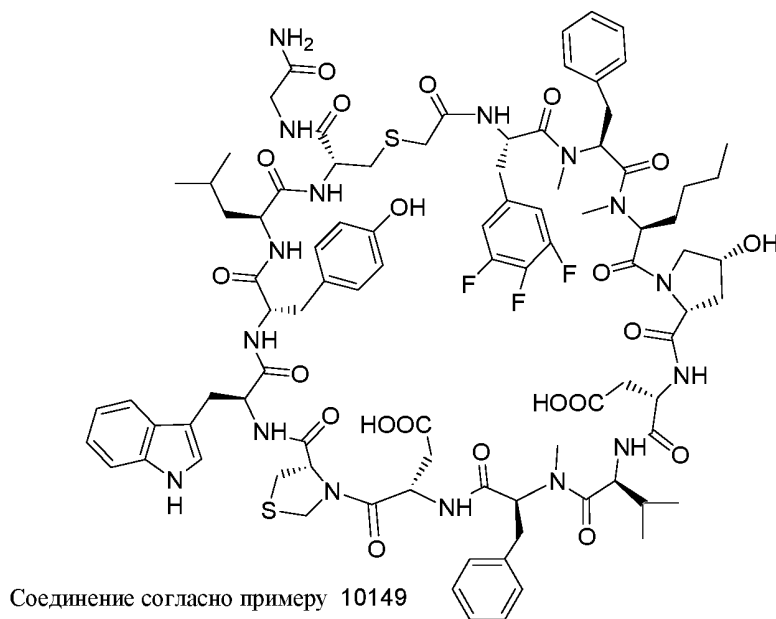


Неочищенное вещество согласно примеру 10148 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(-) m/z 950,9 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,3981 (M+2H); Обнаружено: 951,3967 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10149



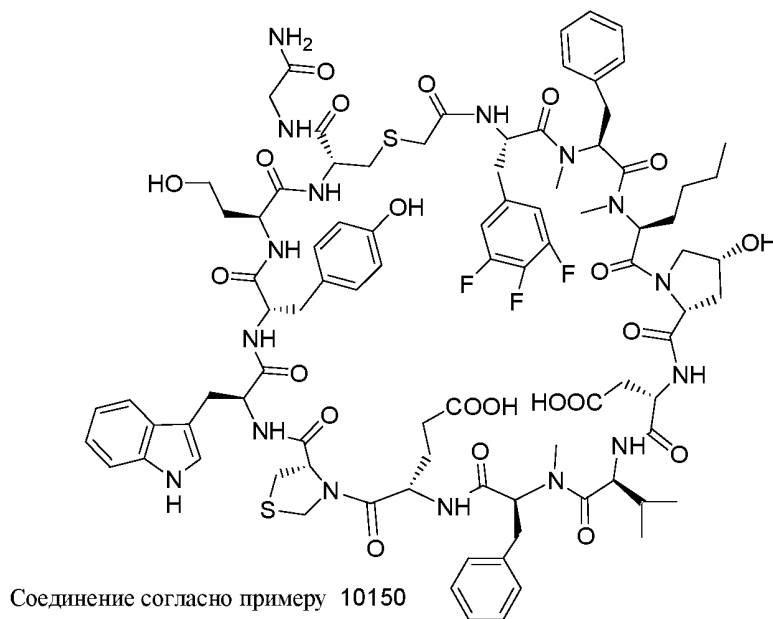
Неочищенное вещество согласно примеру 10149 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(-) m/z 943,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(+) m/z 945,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,3903 (M+2H); Обнаружено: 944,3894 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10150



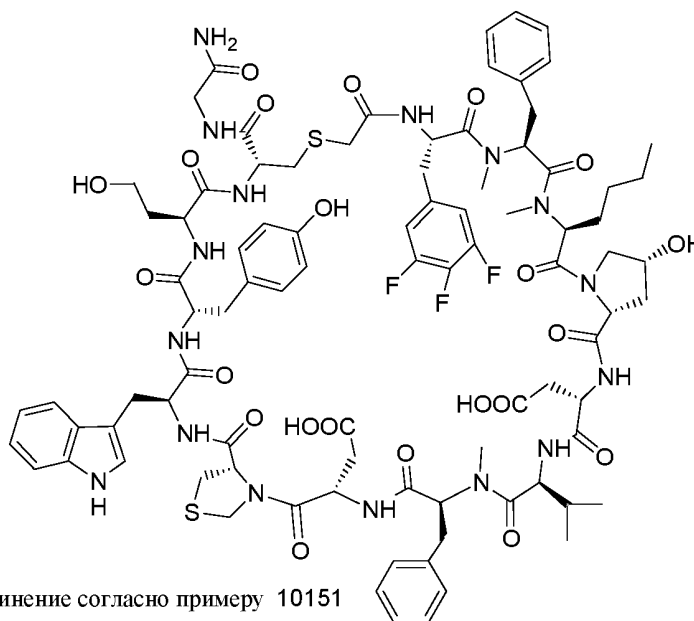
Неочищенное вещество согласно примеру 10150 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 944,2 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 946,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,3799 (M+2H); Обнаружено: 945,3791 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10151



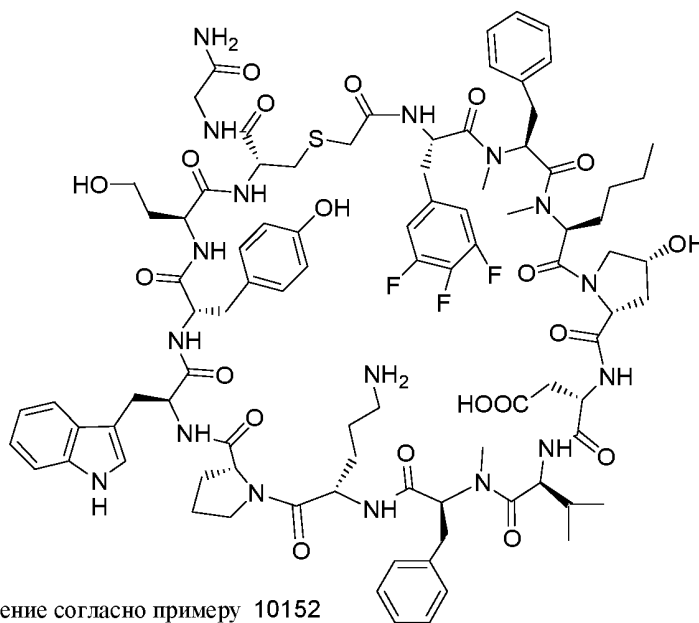
Неочищенное вещество согласно примеру 10151 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 937,3 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 939,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 938,3721 (M+2H); Обнаружено: 938,3719 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10152



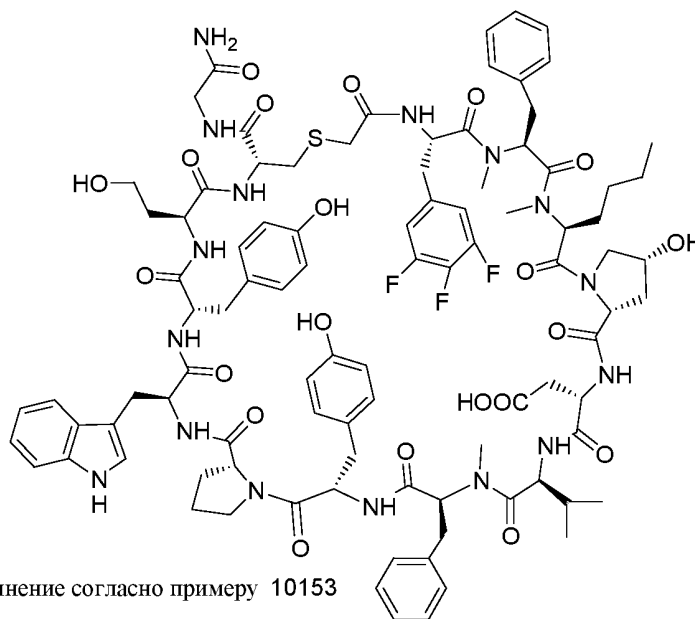
Неочищенное вещество согласно примеру 10152 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(-) m/z 928,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 930,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 928,9200 (M+2H); Обнаружено: 928,9183 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10153



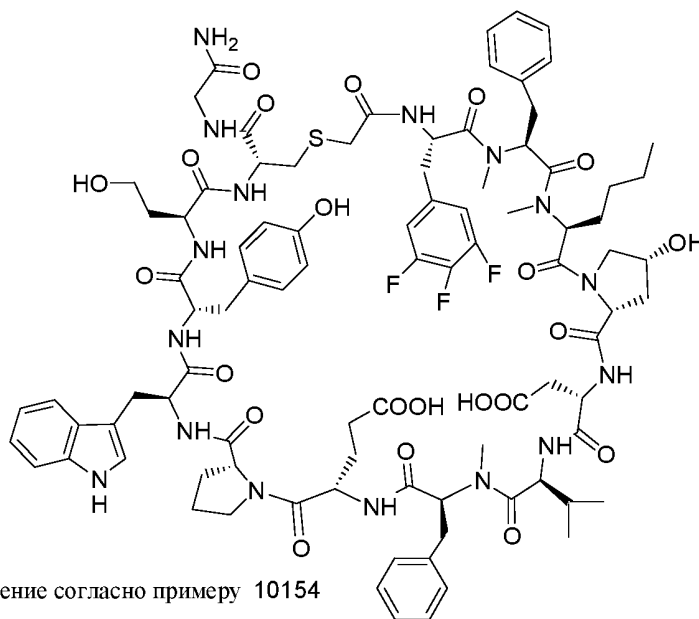
Неочищенное вещество согласно примеру 10153 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 952,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 954,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 953,4121 (M+2H); Обнаружено: 953,4107 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10154



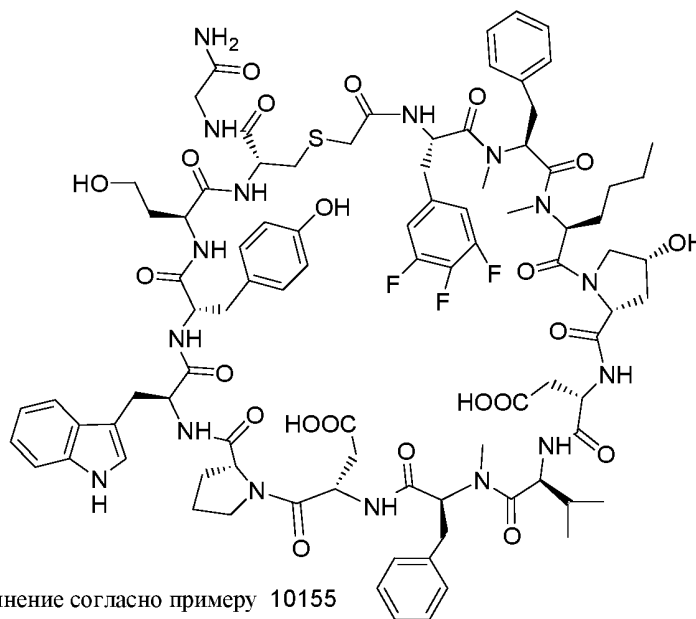
Неочищенное вещество согласно примеру 10154 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 936,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 937,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,4017 (M+2H); Обнаружено: 936,4008 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10155



Неочищенное вещество согласно примеру 10155 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(-) m/z 928,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 930,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,3939 (M+2H); Обнаружено: 929,3927 (M+2H).

Получение (R)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)морфолин-3-карбоновой кислоты

Схема:

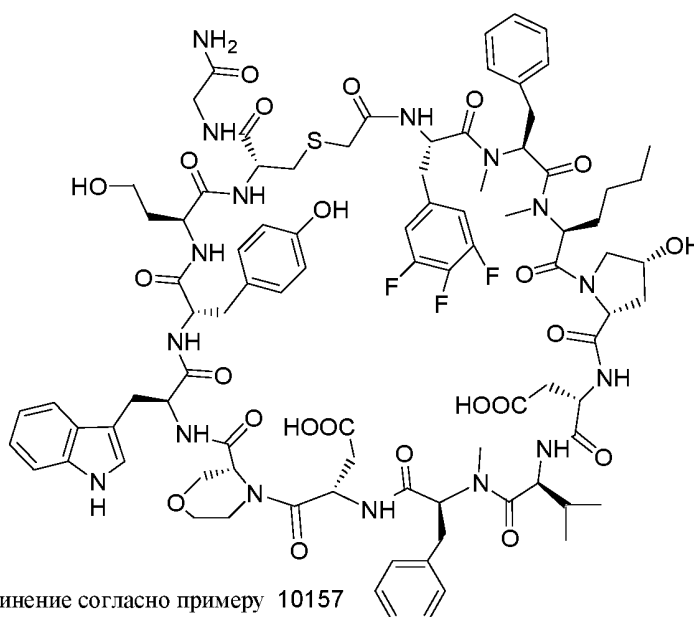
продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(-) m/z 943,3 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 945,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,3991 (M+2H); Обнаружено: 944,3984 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10157



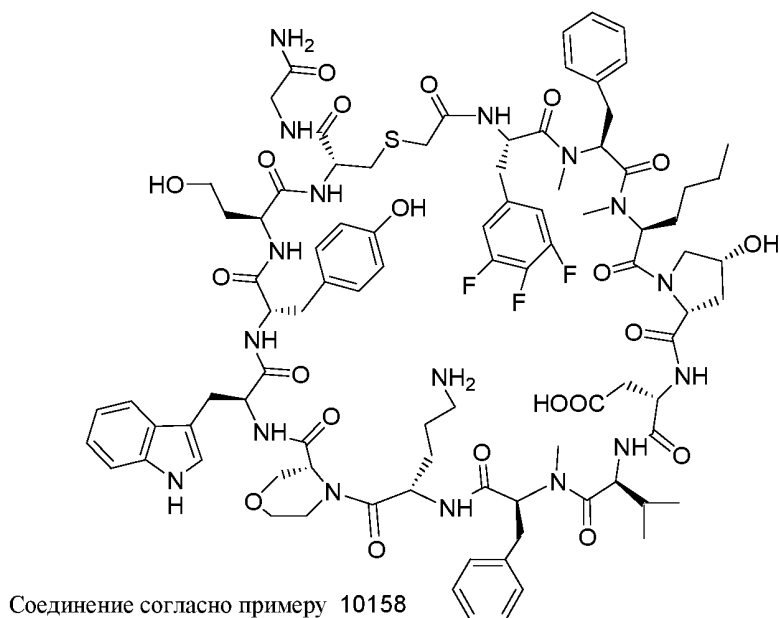
Неочищенное вещество согласно примеру 10157 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 936,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 938,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,3913 (M+2H); Обнаружено: 937,3905 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10158



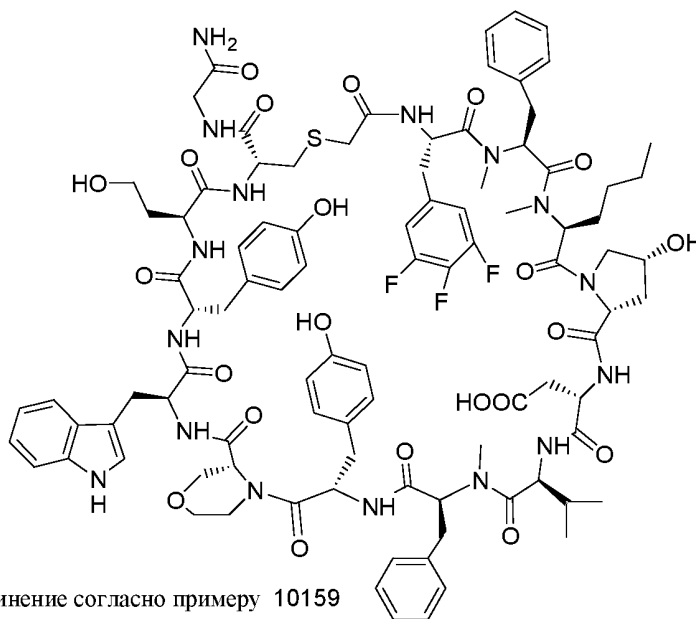
Неочищенное вещество согласно примеру 10158 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 937,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 937,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,9175 (M+2H); Обнаружено: 936,9158 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10159



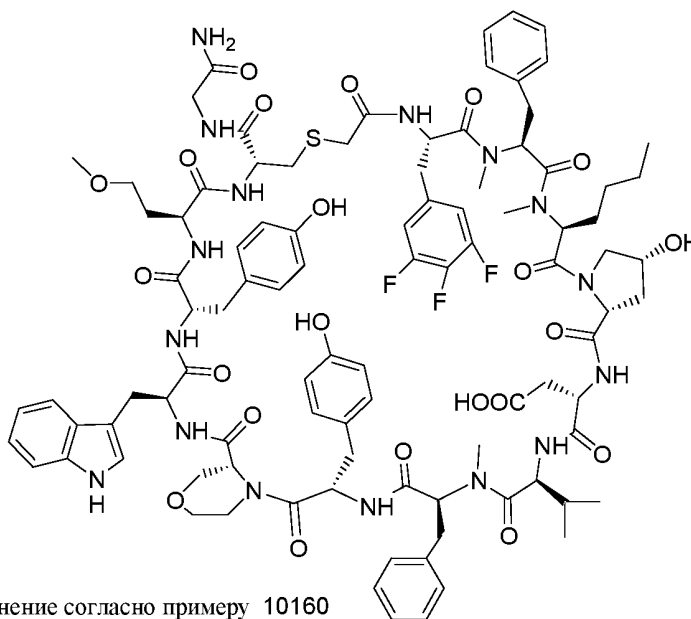
Неочищенное вещество согласно примеру 10159 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 960,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,01 мин; ESI-MS(+) m/z 962,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 961,4095 (M+2H); Обнаружено: 961,4093 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10160



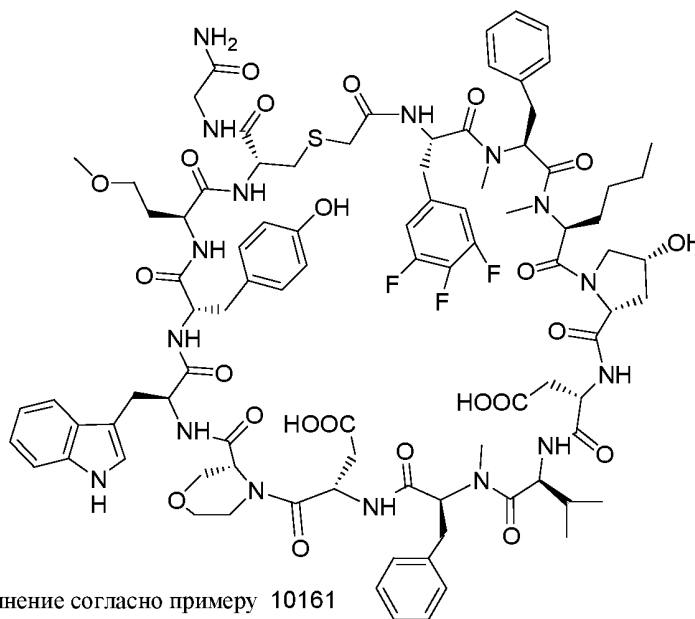
Неочищенное вещество согласно примеру 10161 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 968,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,44 мин; ESI-MS(+) m/z 968,80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 968,4173 (M+2H); Обнаружено: 968,4154 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10161



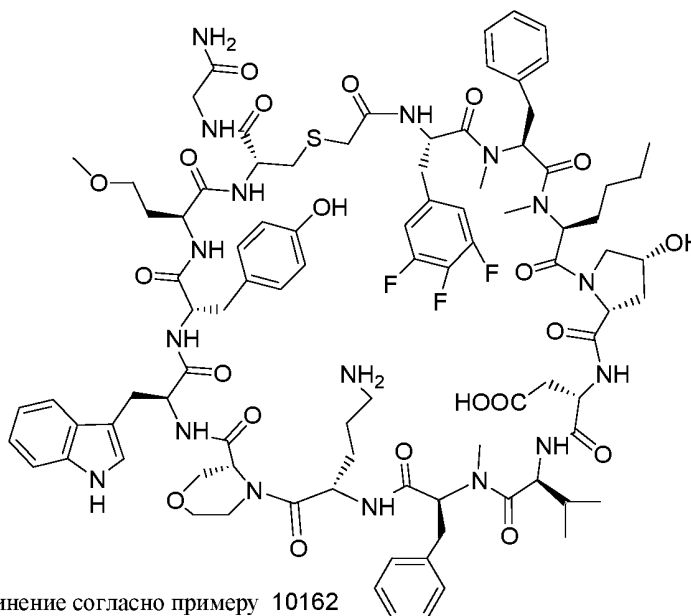
Неочищенное вещество согласно примеру 10161 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 944,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,20 мин; ESI-MS(+) m/z 944,80 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,3991 (M+2H); Обнаружено: 944,3977 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10162

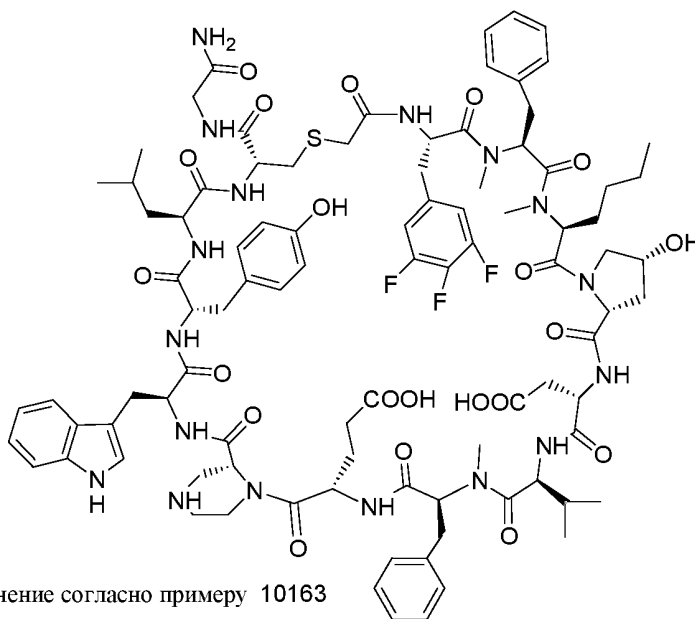


Неочищенное вещество согласно примеру 10162 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 33,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,85 мин; ESI-MS(+) m/z 944,45 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9253 (M+2H); Обнаружено: 943,9225 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10163



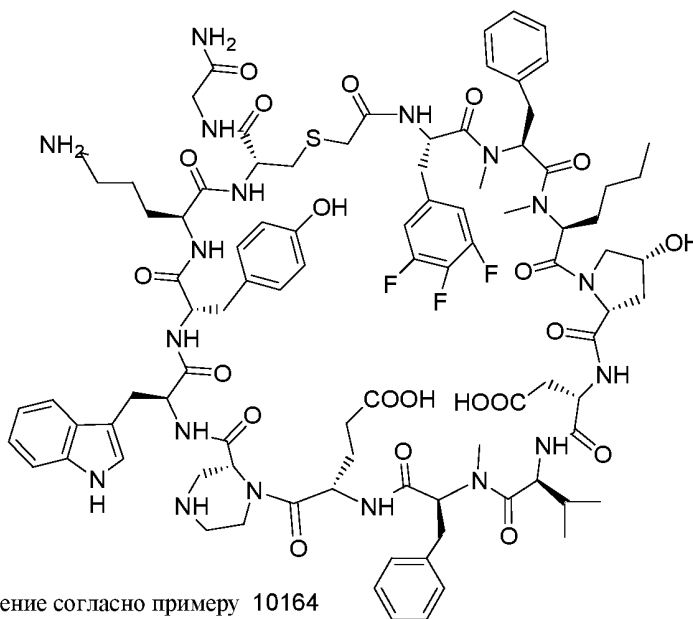
Неочищенное вещество согласно примеру 10163 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 950,30 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 950,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,9253 (M+2H); Обнаружено: 949,9239 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10164



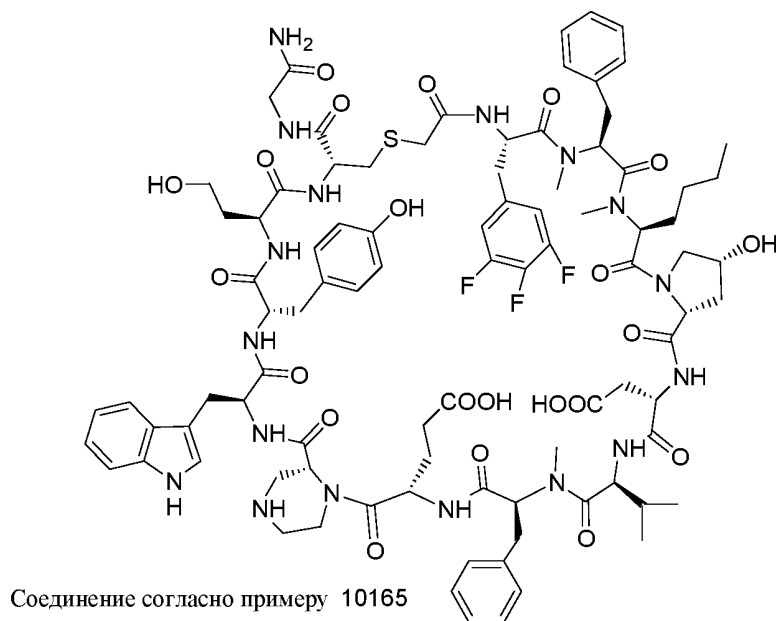
Неочищенное вещество согласно примеру 10164 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 958,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 958,00 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,4308 (M+2H); Обнаружено: 957,4300 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10165



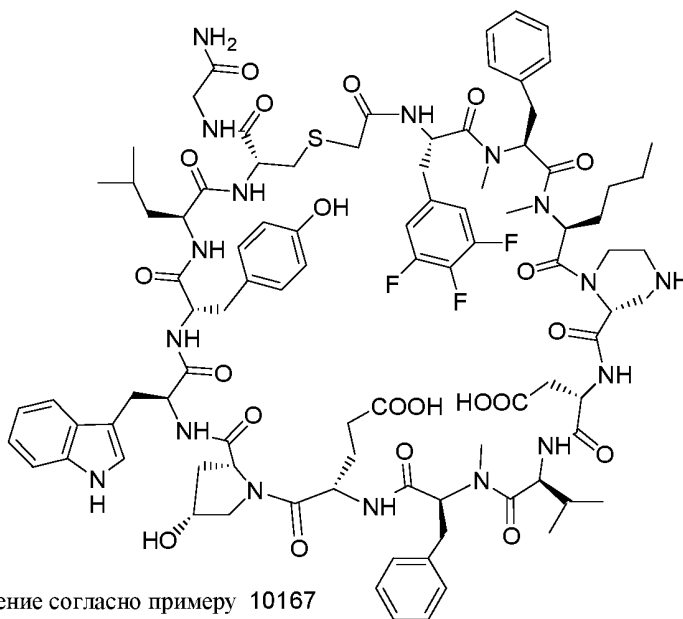
Неочищенное вещество согласно примеру 10165 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 945,40 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 944,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9071 (M+2H); Обнаружено: 943,9067 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10166

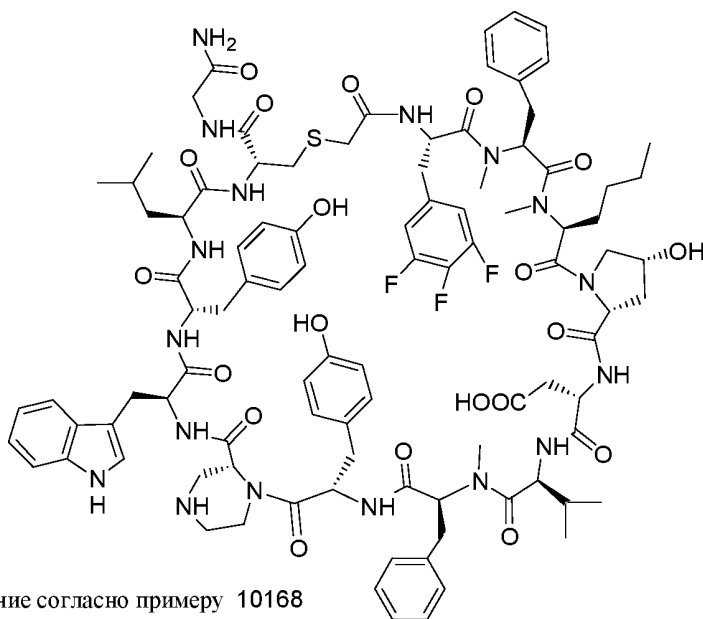


Неочищенное вещество согласно примеру 10167 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 48,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 949,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 949,50 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10168



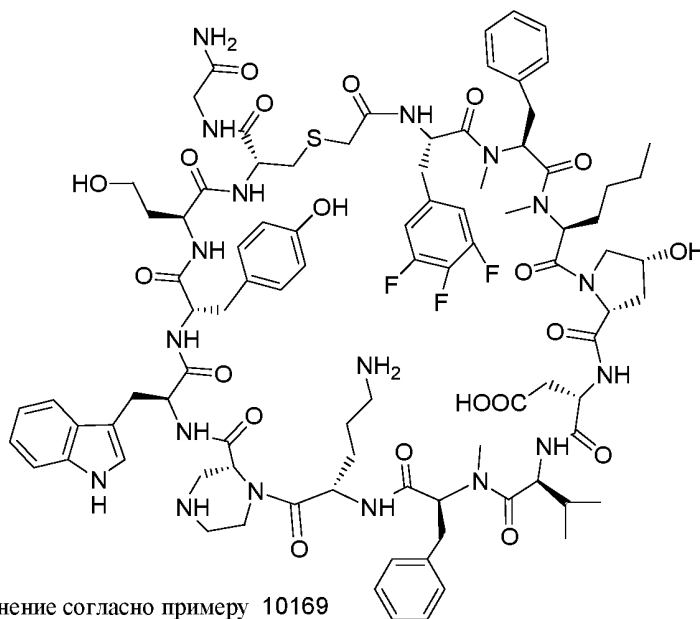
Неочищенное вещество согласно примеру 10168 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 967,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,10 мин; ESI-MS(+) m/z 968,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 966,9357 (M+2H); Обнаружено: 966,9339 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10169



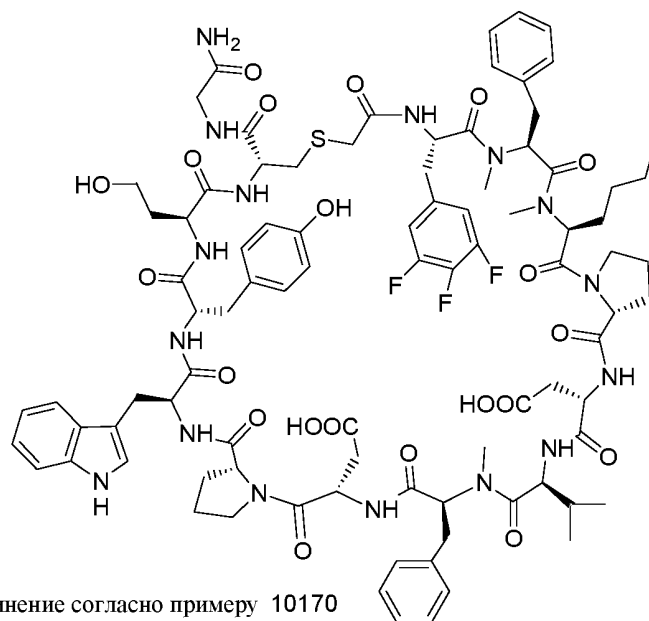
Неочищенное вещество согласно примеру 10169 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 937,10 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,17 мин; ESI-MS(+) m/z 937,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,4255 (M+2H); Обнаружено: 936,4226 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10170



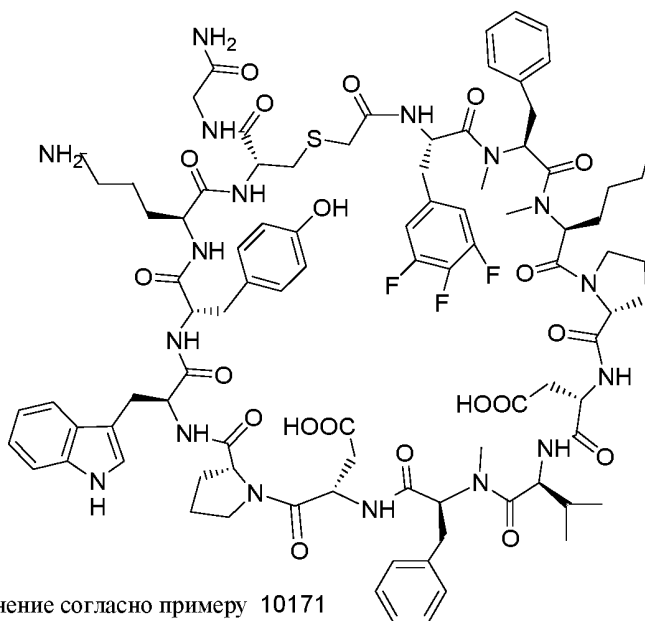
Неочищенное вещество согласно примеру 10170 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 919,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,39 мин; ESI-MS(+) m/z 920,05 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 921,3964 (M+2H); Обнаружено: 921,3936 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10171



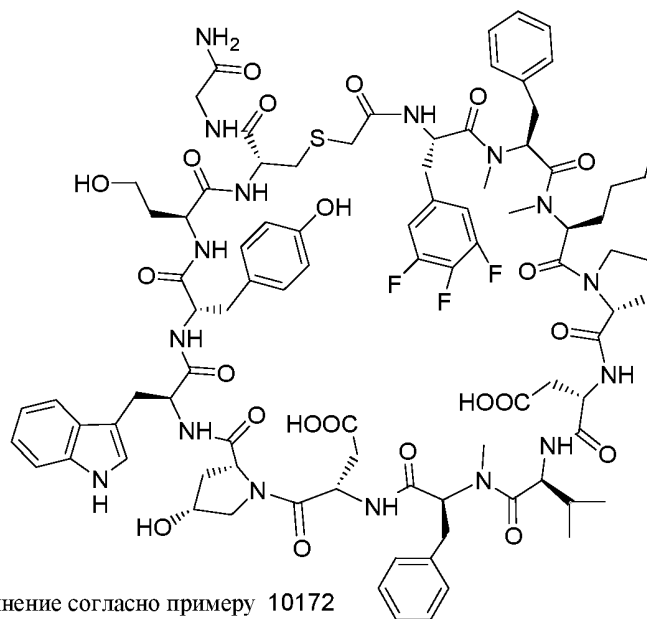
Неочищенное вещество согласно примеру 10171 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 935,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 935,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 934,9200 (M+2H); Обнаружено: 934,9167 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10172



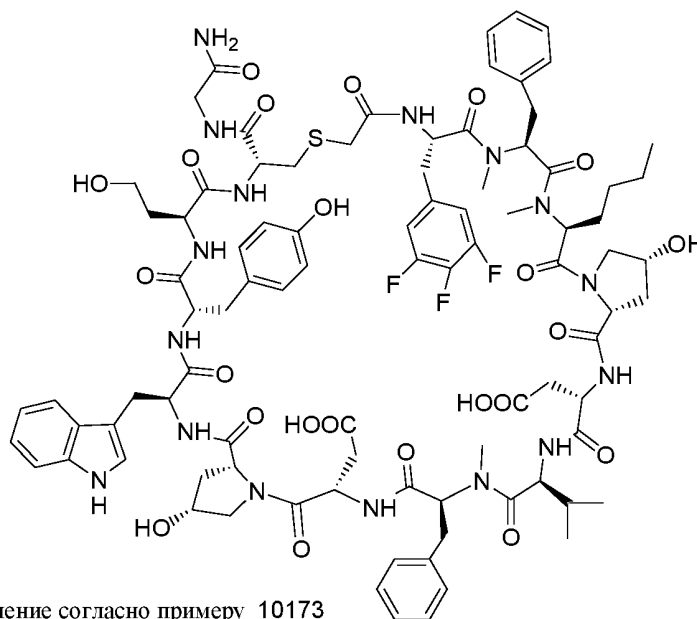
Неочищенное вещество согласно примеру 10172 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,69 мин; ESI-MS(-) m/z 927,65 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 929,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,3939 (M+2H); Обнаружено: 929,3927 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10173



Соединение согласно примеру 10173

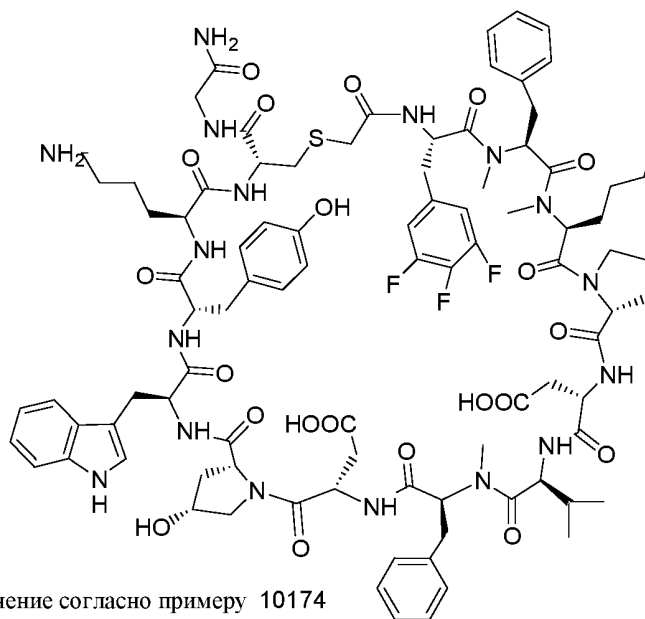
Неочищенное вещество согласно примеру 10173 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 938,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,70 мин; ESI-MS(+) m/z 938,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 937,3913 (M+2H); Обнаружено: 937,3897 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10174



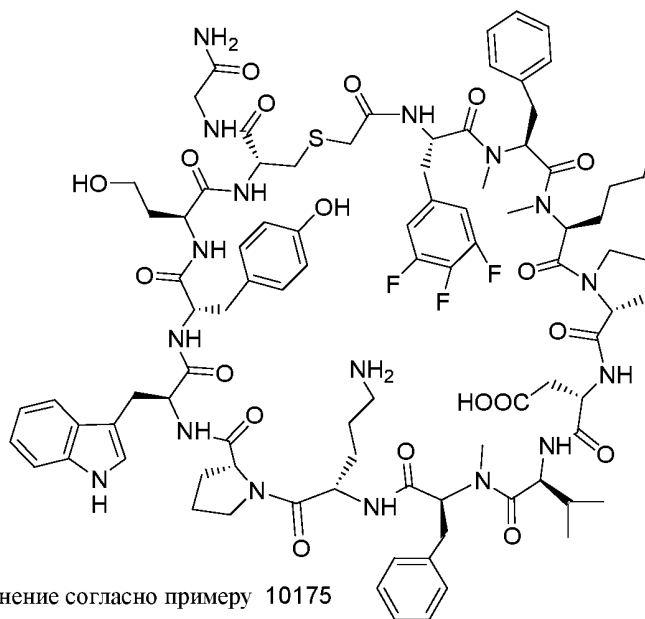
Неочищенное вещество согласно примеру 10174 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 944,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 943,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9175 (M+2H); Обнаружено: 942,9151 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10175



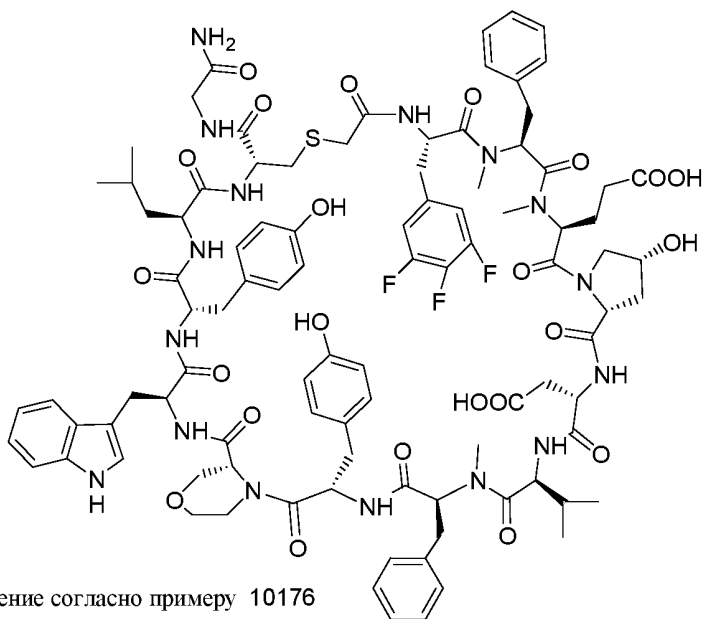
Неочищенное вещество согласно примеру 10175 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(-) m/z 918,8 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 921,15 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 920,9226 (M+2H); Обнаружено: 920,9186 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10176



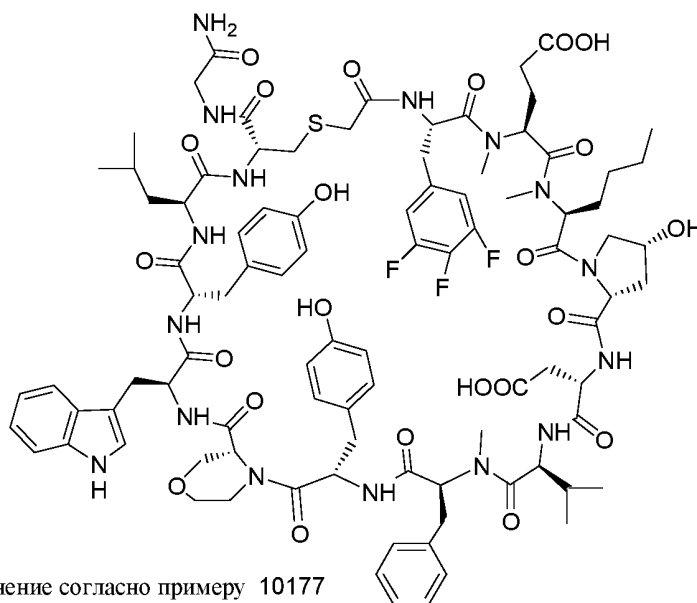
Неочищенное вещество согласно примеру 10176 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,37 мин; ESI-MS(-) m/z 973,9 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 976,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 975,4070 (M+2H); Обнаружено: 975,4049 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10177



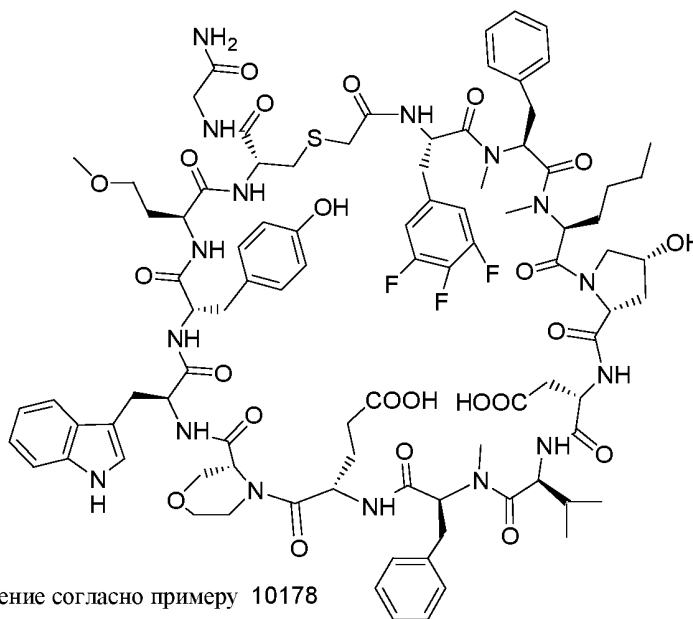
Неочищенное вещество согласно примеру 10177 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 959,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 959,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,4148 (M+2H); Обнаружено: 958,4130 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10178



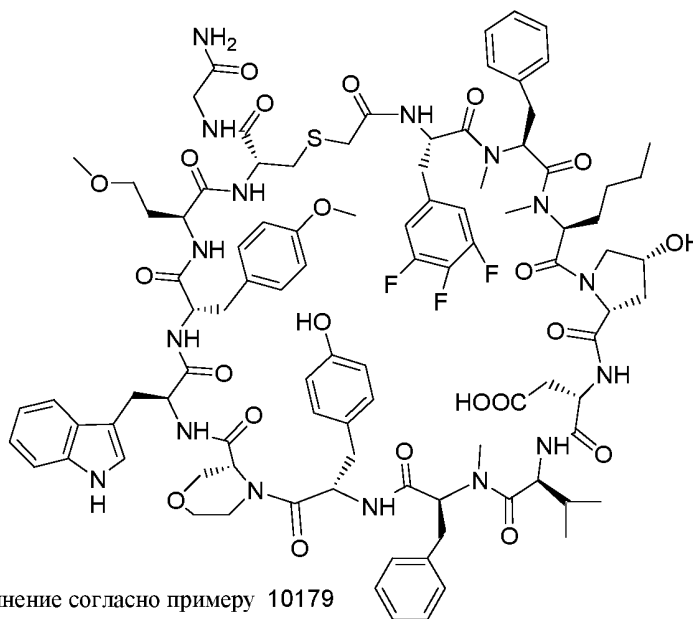
Неочищенное вещество согласно примеру 10178 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 46,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 952,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 952,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,4070 (M+2H); Обнаружено: 951,4050 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10179



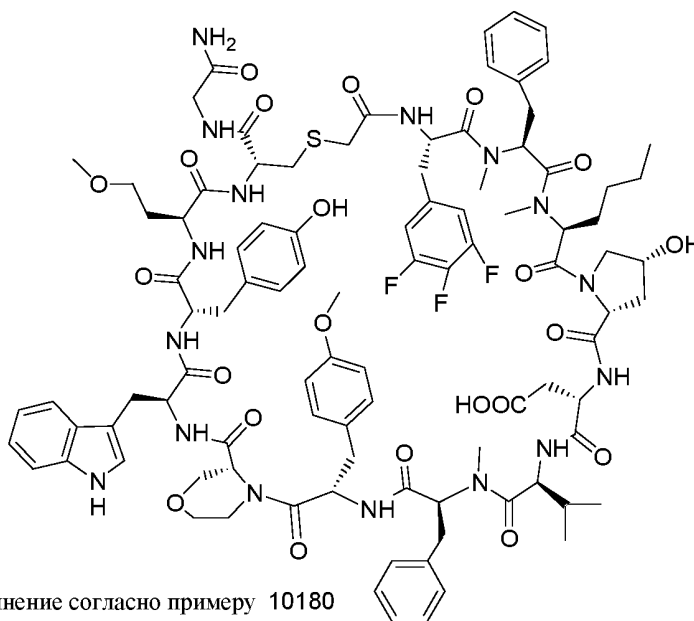
Неочищенное вещество согласно примеру 10179 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 976,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 976,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 975,4252 (M+2H); Обнаружено: 975,4227 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10180



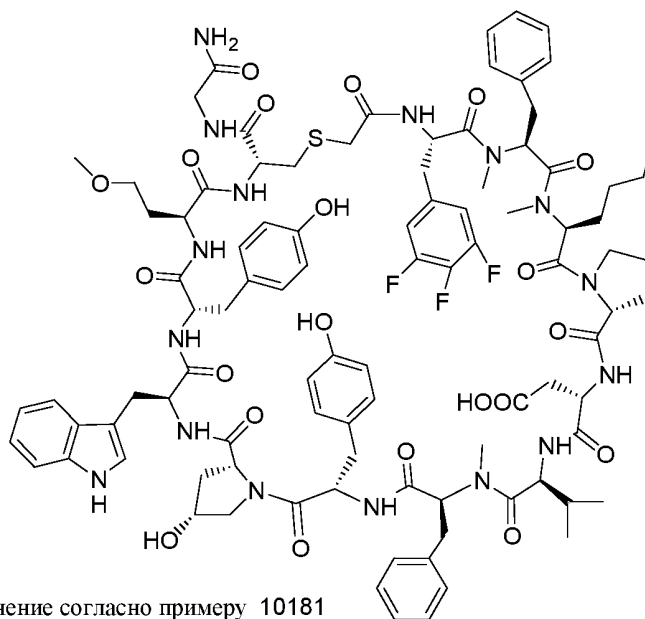
Неочищенное вещество согласно примеру 10180 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 975,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 975,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 975,4252 (M+2H); Обнаружено: 975,4225 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10181



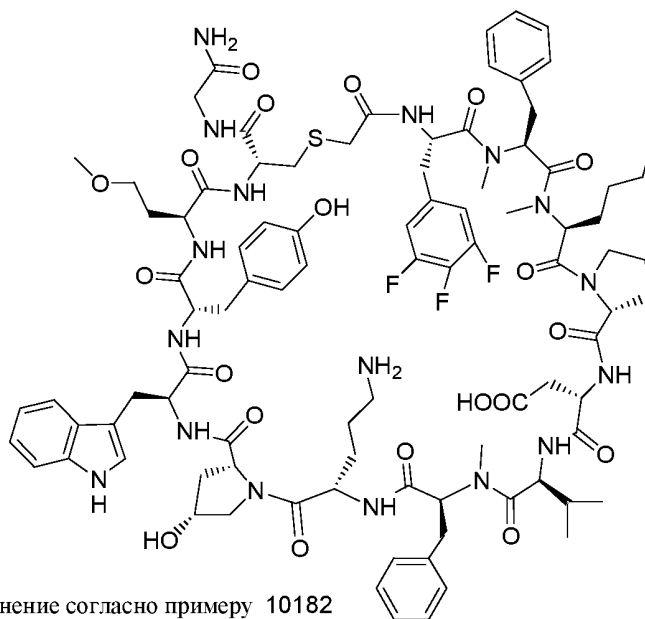
Неочищенное вещество согласно примеру 10181 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 960,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 960,75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4199 (M+2H); Обнаружено: 960,4173 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10182



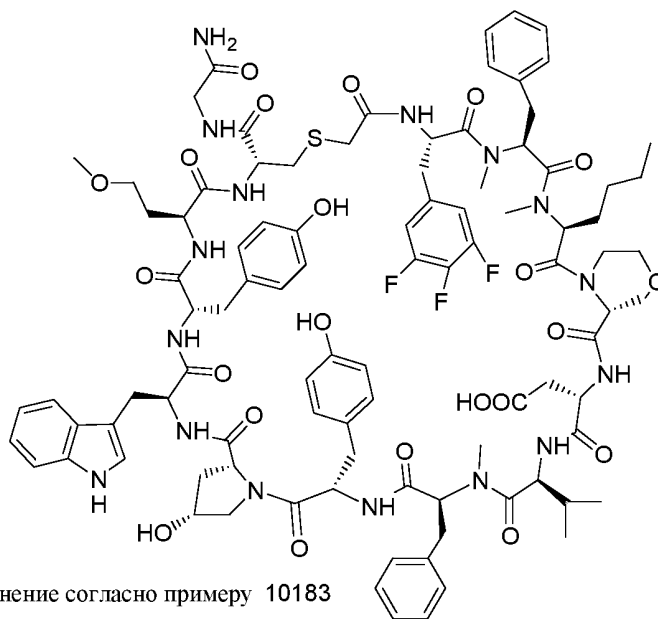
Неочищенное вещество согласно примеру 10182 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 936,25 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,47 мин; ESI-MS(+) m/z 936,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9279 (M+2H); Обнаружено: 935,9249 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10183



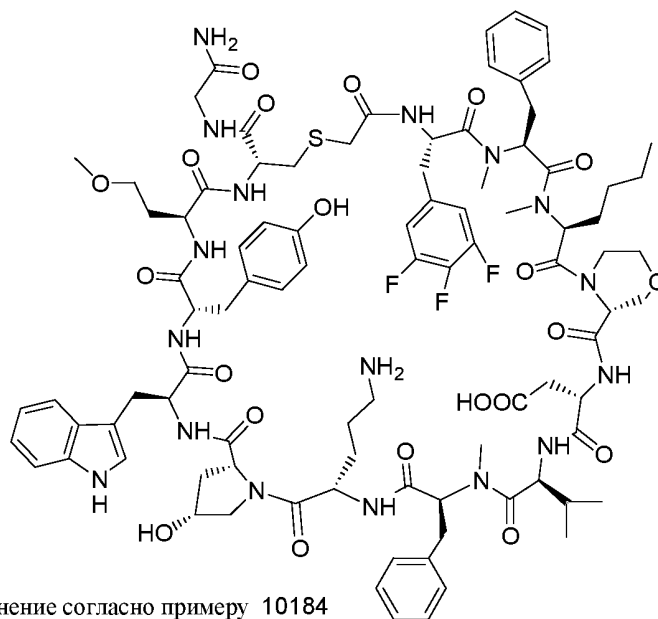
Неочищенное вещество согласно примеру 10183 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 960,75 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,29 мин; ESI-MS(+) m/z 960,75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 968,4173 (M+2H); Обнаружено: 968,4135 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10184



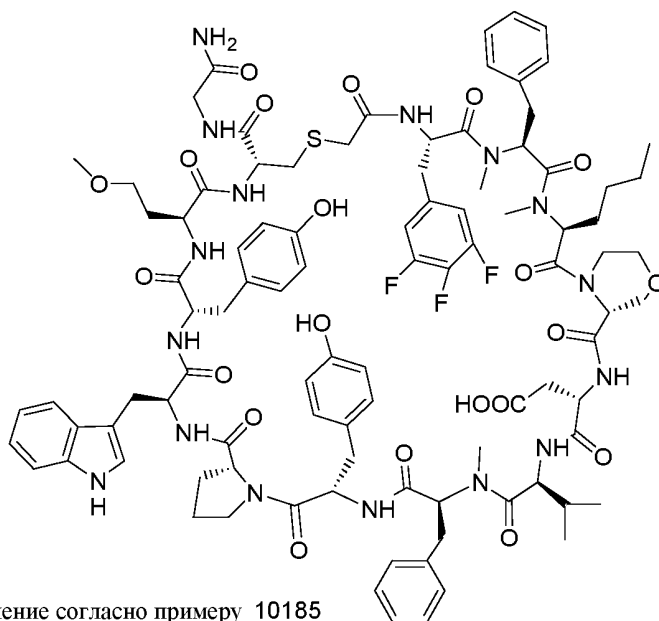
Неочищенное вещество согласно примеру 10184 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(+) m/z 944,20 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,37 мин; ESI-MS(+) m/z 944,20 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9253 (M+2H); Обнаружено: 943,9220 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10185



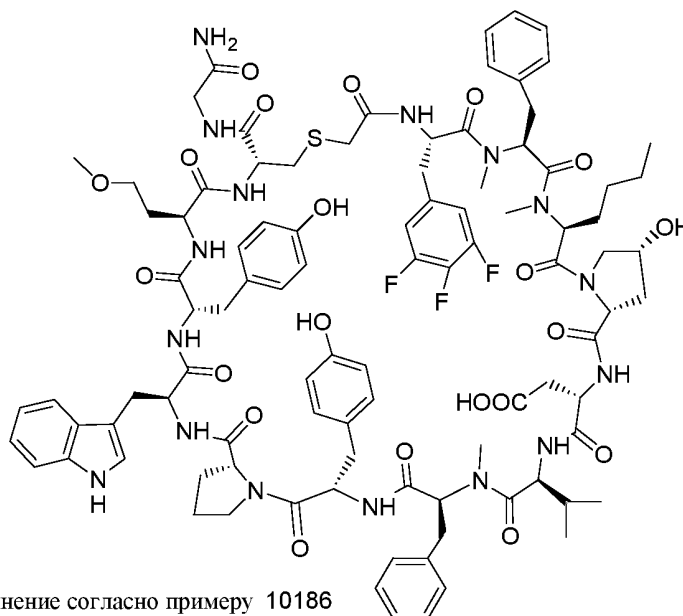
Неочищенное вещество согласно примеру 10185 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 960,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,23 мин; ESI-MS(+) m/z 960,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4199 (M+2H); Обнаружено: 960,4174 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10186



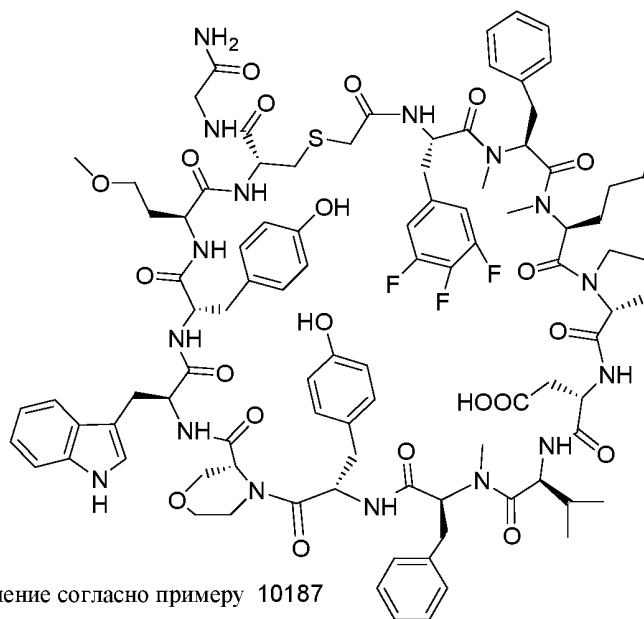
Неочищенное вещество согласно примеру 10186 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 960,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,30 мин; ESI-MS(+) m/z 960,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4199 (M+2H); Обнаружено: 960,4169 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10187



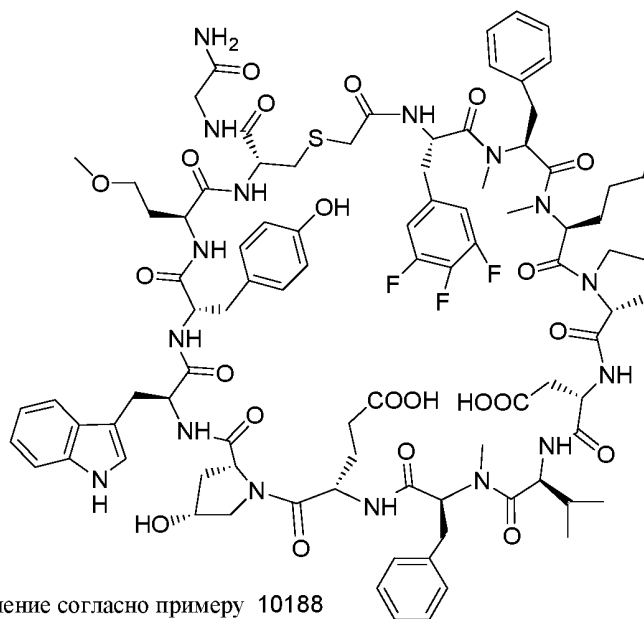
Неочищенное вещество согласно примеру 10187 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 50,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 960,70 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,42 мин; ESI-MS(+) m/z 960,75 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 960,4199 (M+2H); Обнаружено: 960,4168 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10188



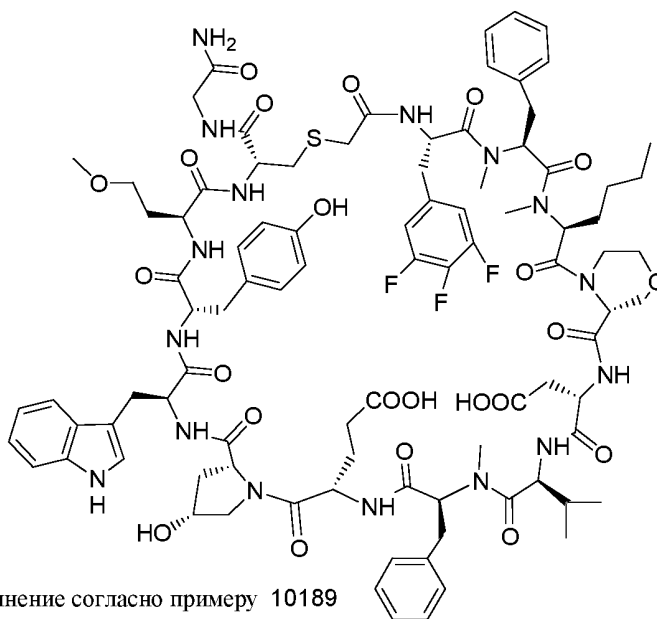
Неочищенное вещество согласно примеру 10188 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 943,65 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,18 мин; ESI-MS(+) m/z 943,65 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4095 (M+2H); Обнаружено: 943,4072 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10189



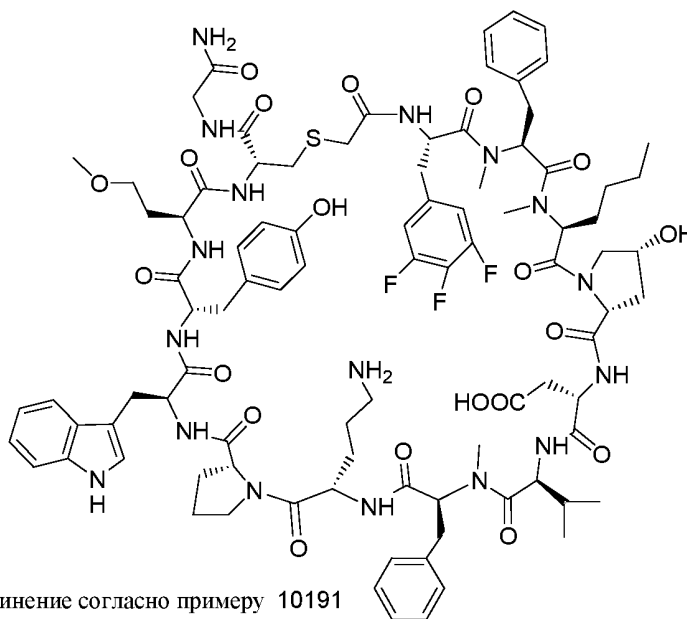
Неочищенное вещество согласно примеру 10189 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 952,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 952,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,4070 (M+2H); Обнаружено: 951,4054 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10190



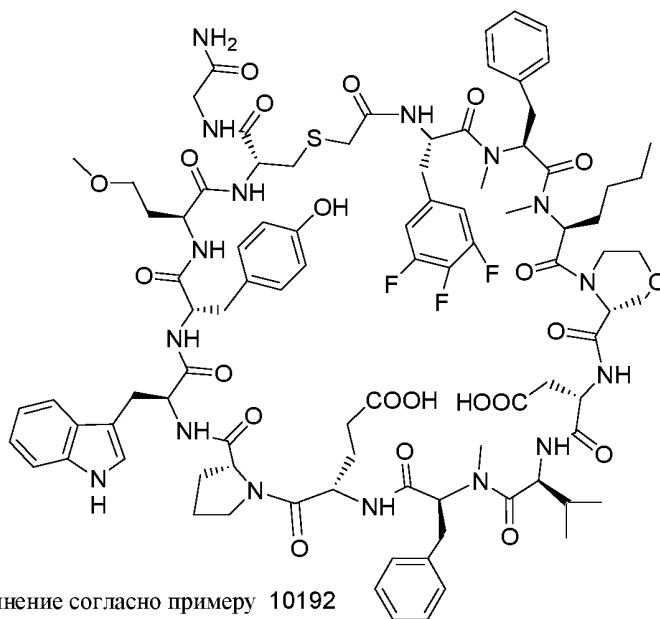
Неочищенное вещество согласно примеру 10191 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(-) m/z 934,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 936,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9279 (M+2H); Обнаружено: 935,9237 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10192



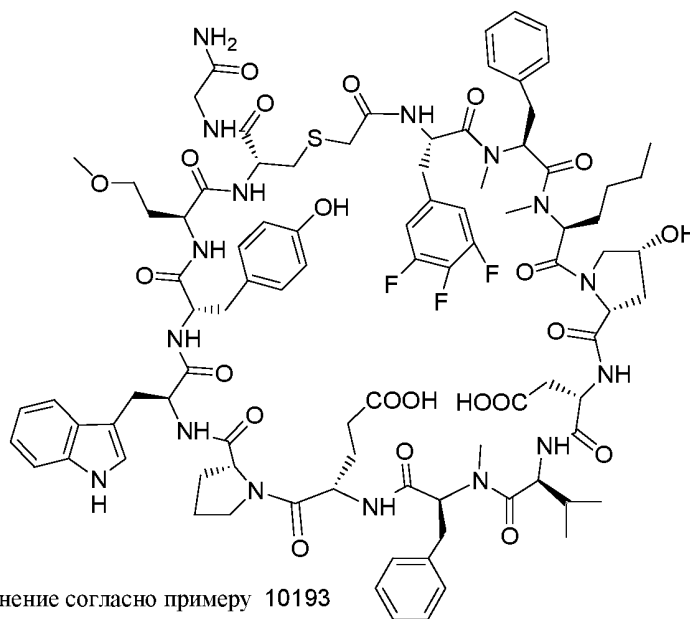
Неочищенное вещество согласно примеру 10192 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,58 мин; ESI-MS(-) m/z 942,1 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 943,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4095 (M+2H); Обнаружено: 943,4064 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10193



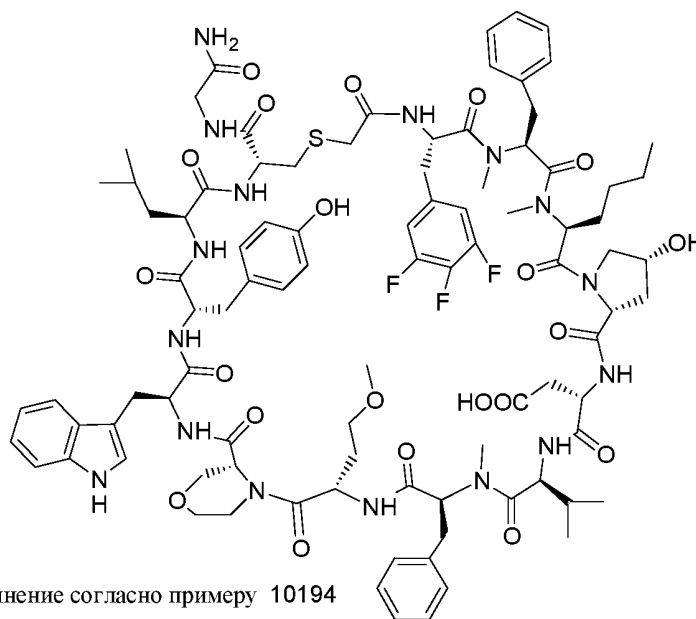
Неочищенное вещество согласно примеру 10193 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 51,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(-) m/z 941,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 943,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4095 (M+2H); Обнаружено: 943,4070 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10194



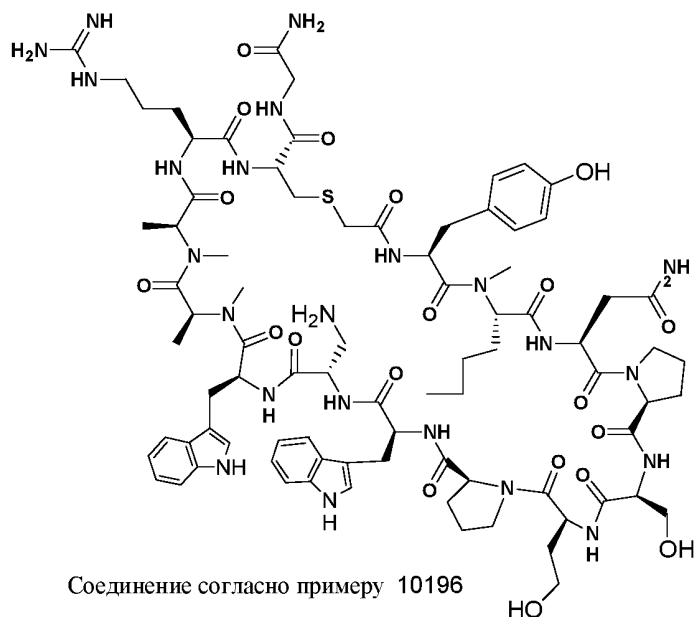
Неочищенное вещество согласно примеру 10194 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(-) m/z 942,3 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 943,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4277 (M+2H); Обнаружено: 943,4248 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10195



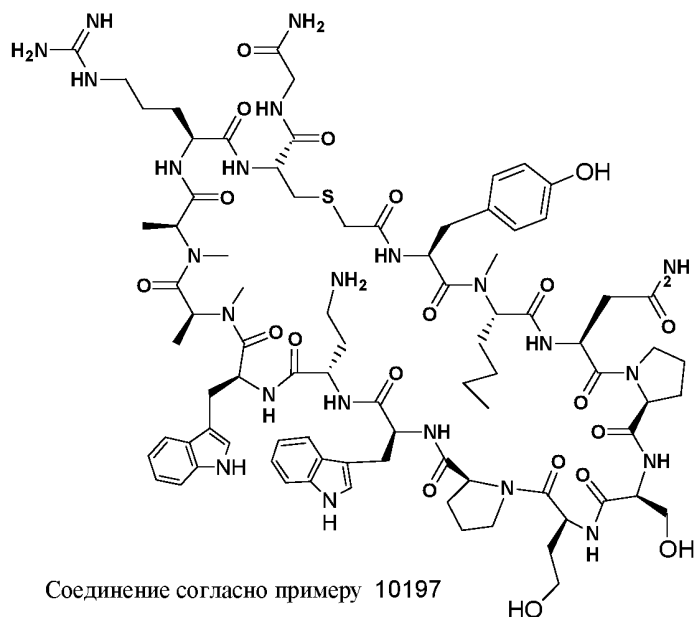
Неочищенное вещество согласно примеру 10196 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 5,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 895,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,28 мин; ESI-MS(+) m/z 895,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 894,9356 (M+2H); Обнаружено: 894,9339 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10197



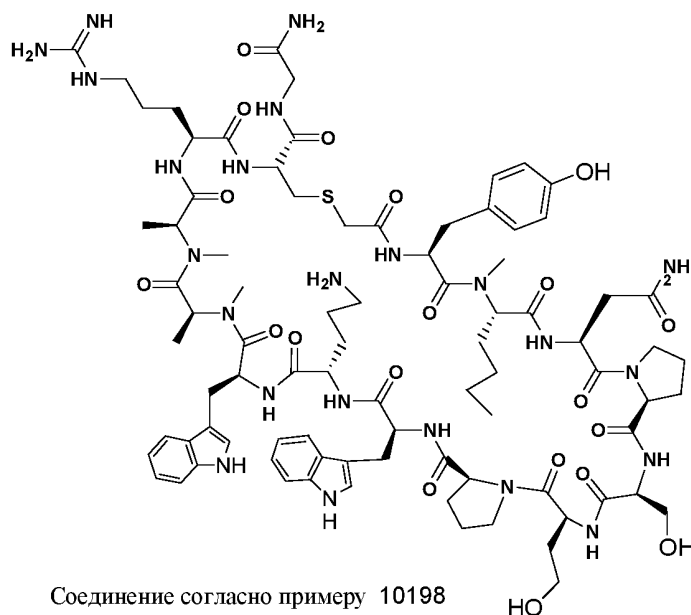
Неочищенное вещество согласно примеру 10197 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 902,15 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 902,10 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 901,9434 (M+2H); Обнаружено: 901,9418 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10198



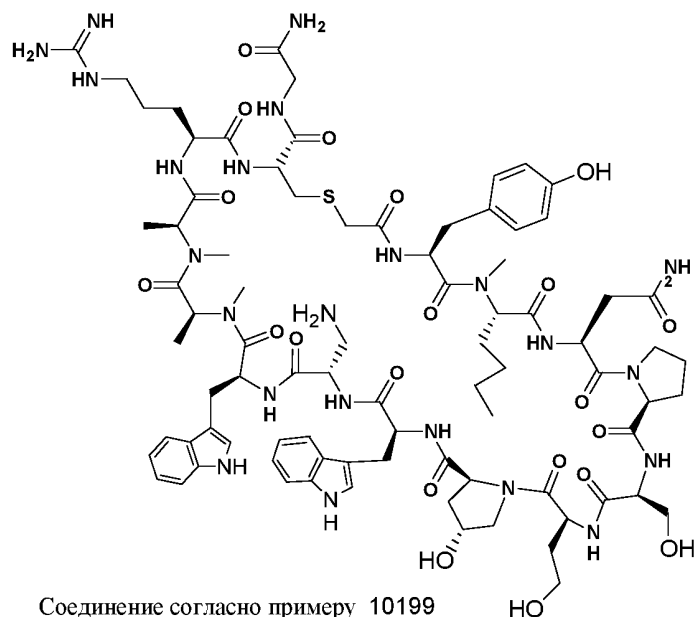
Неочищенное вещество согласно примеру 10198 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 909,05 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,58 мин; ESI-MS(+) m/z 909,05 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 908,9512 (M+2H); Обнаружено: 908,9496 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10199



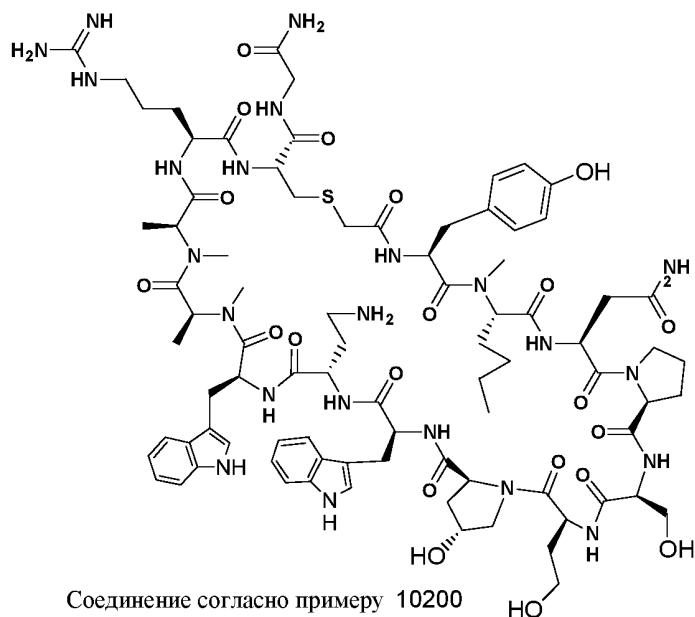
Неочищенное вещество согласно примеру 10199 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 903,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,22 мин; ESI-MS(+) m/z 903,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 902,9330 (M+2H); Обнаружено: 902,9322 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10200



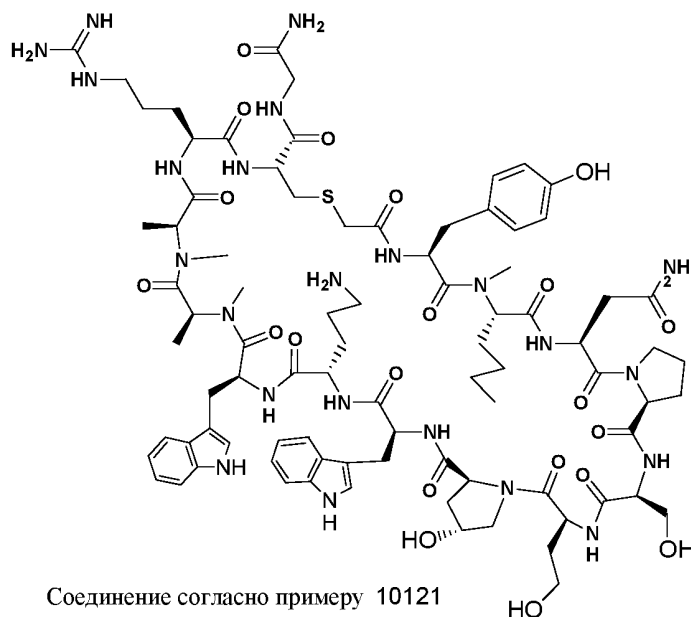
Неочищенное вещество согласно примеру 10200 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 910,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,15 мин; ESI-MS(+) m/z 910,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 909,9409 (M+2H); Обнаружено: 909,9391 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10201



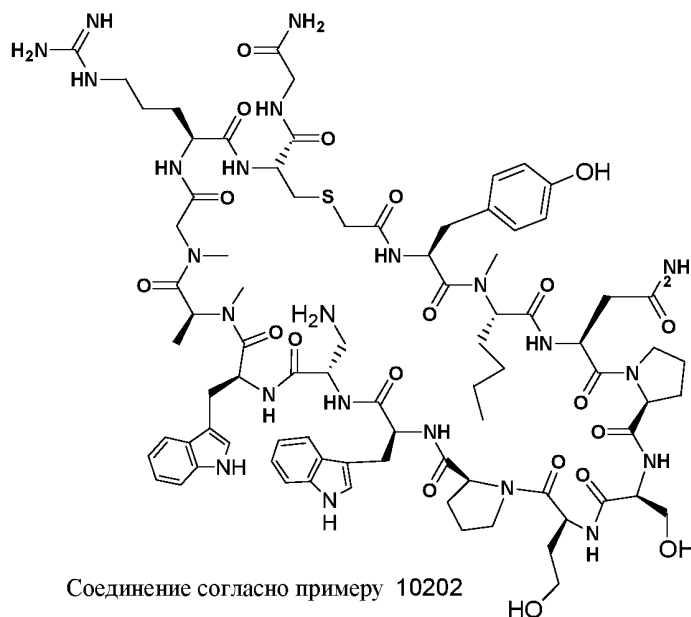
Неочищенное вещество согласно примеру 10201 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 45,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,54 мин; ESI-MS(+) m/z 917,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,22 мин; ESI-MS(+) m/z 917,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 916,9457 (M+2H); Обнаружено: 916,9488 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10202



Неочищенное вещество согласно примеру 10202 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 888,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,18 мин; ESI-MS(+) m/z 888,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 887,9277 (M+2H); Обнаружено: 887,9263 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10203



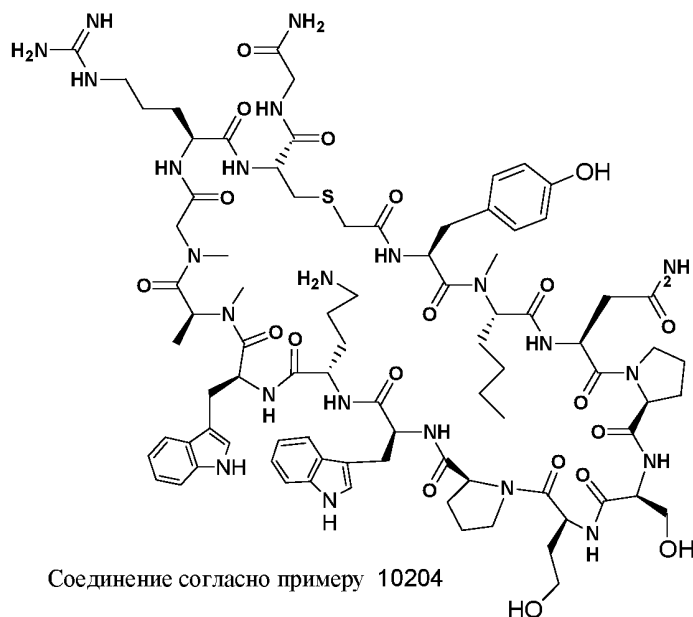
Неочищенное вещество согласно примеру 10203 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 895,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,12 мин; ESI-MS(+) m/z 895,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 894,9356 (M+2H); Обнаружено: 894,9343 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10204



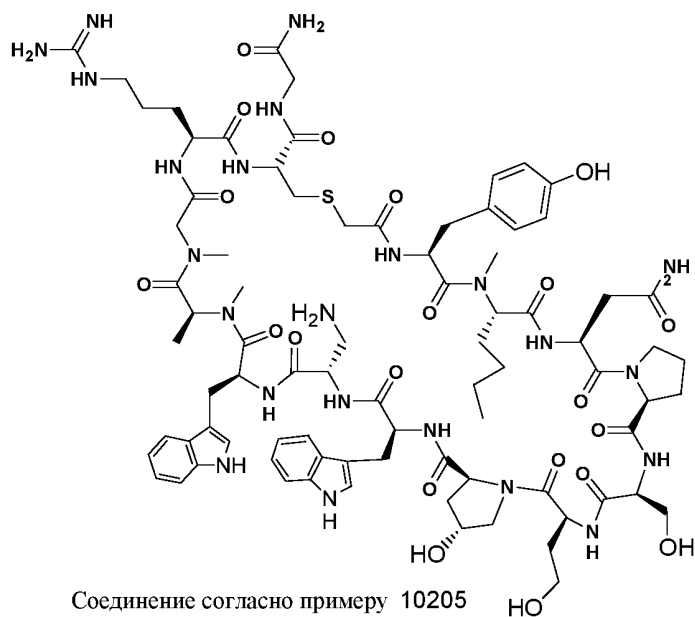
Неочищенное вещество согласно примеру 10204 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 902,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,11 мин; ESI-MS(+) m/z 902,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 901,9434 (M+2H); Обнаружено: 901,9419 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10205



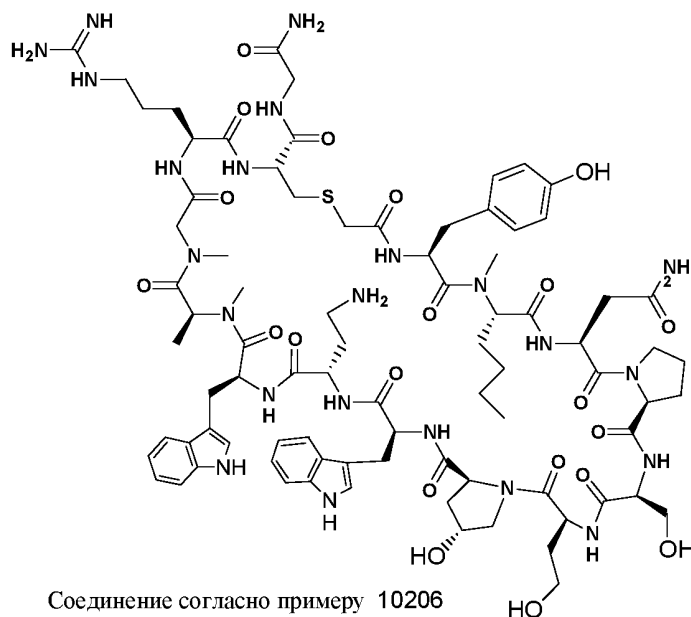
Неочищенное вещество согласно примеру 10205 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 896,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,12 мин; ESI-MS(+) m/z 896,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 895,9252 (M+2H); Обнаружено: 895,9240 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10206



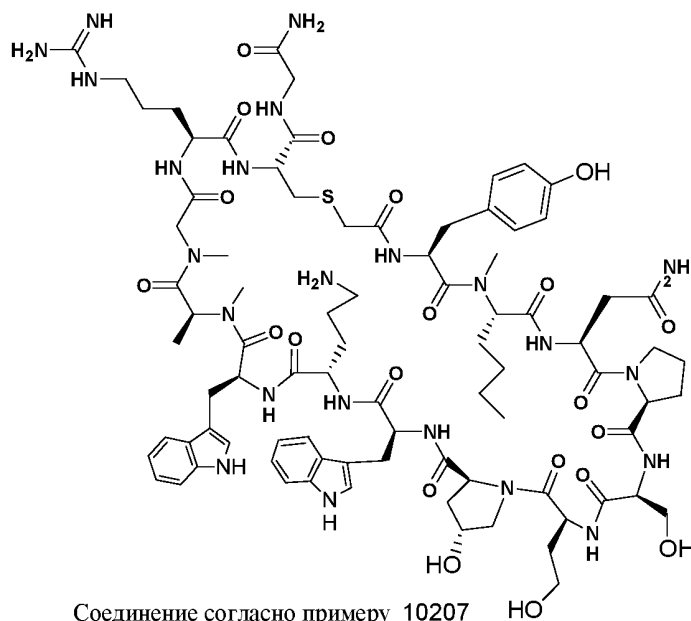
Неочищенное вещество согласно примеру 10206 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 903,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,07 мин; ESI-MS(+) m/z 903,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 902,9330 (M+2H); Обнаружено: 902,9324 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10207



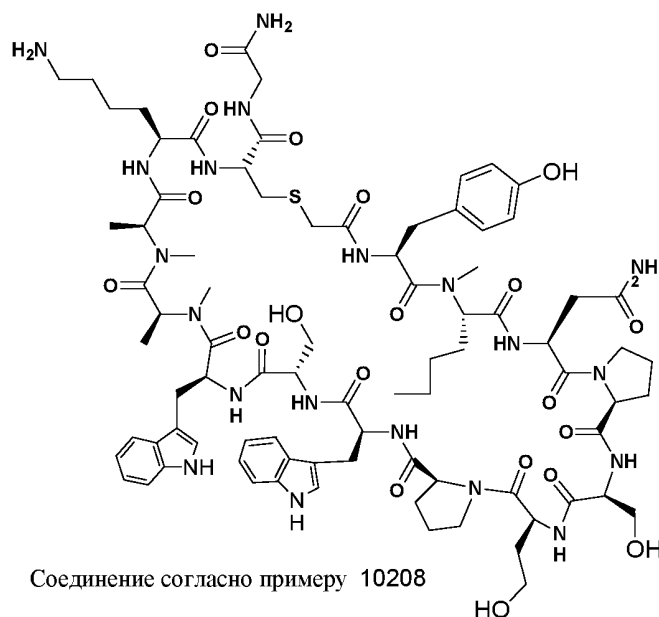
Неочищенное вещество согласно примеру 10207 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 910,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,05 мин; ESI-MS(+) m/z 910,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 909,9409 (M+2H); Обнаружено: 909,9397 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10208



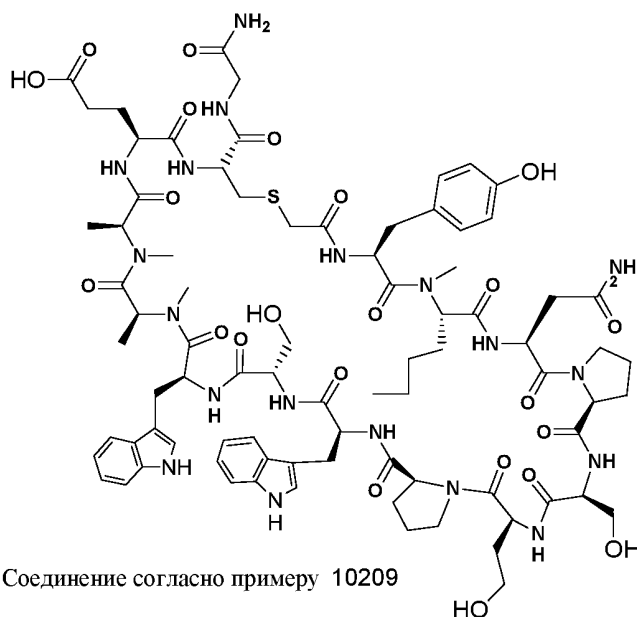
Неочищенное вещество согласно примеру 10208 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 9,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 881,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,29 мин; ESI-MS(+) m/z 882,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 881,4245 (M+2H); Обнаружено: 881,4237 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10209



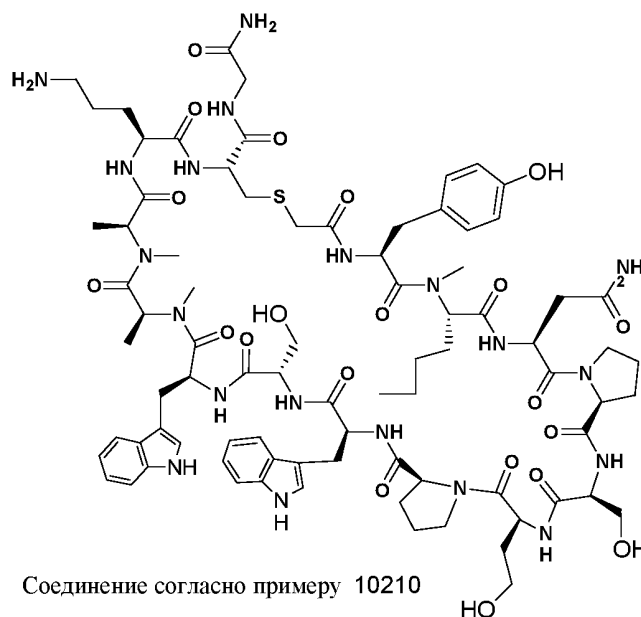
Неочищенное вещество согласно примеру 10209 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 882,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,25 мин; ESI-MS(+) m/z 882,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 881,8983 (M+2H); Обнаружено: 881,8978 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10210



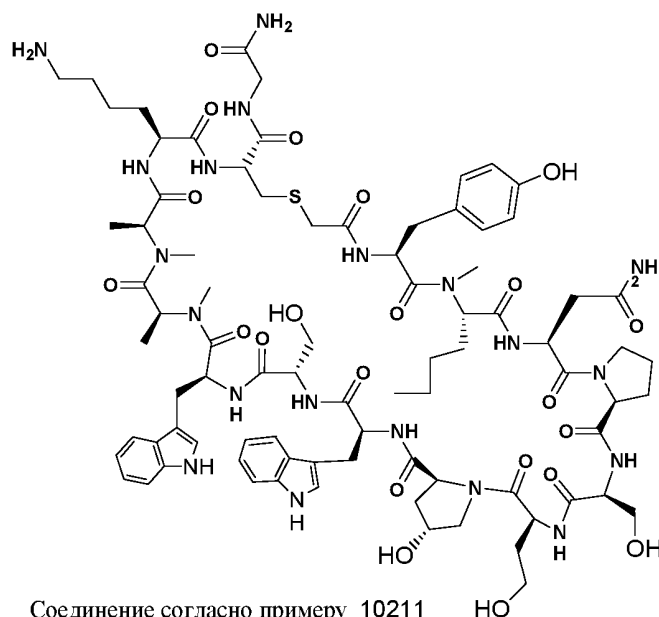
Неочищенное вещество согласно примеру 10210 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 874,50 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 874,50 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 874,4167 (M+2H); Обнаружено: 874,4162 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10211



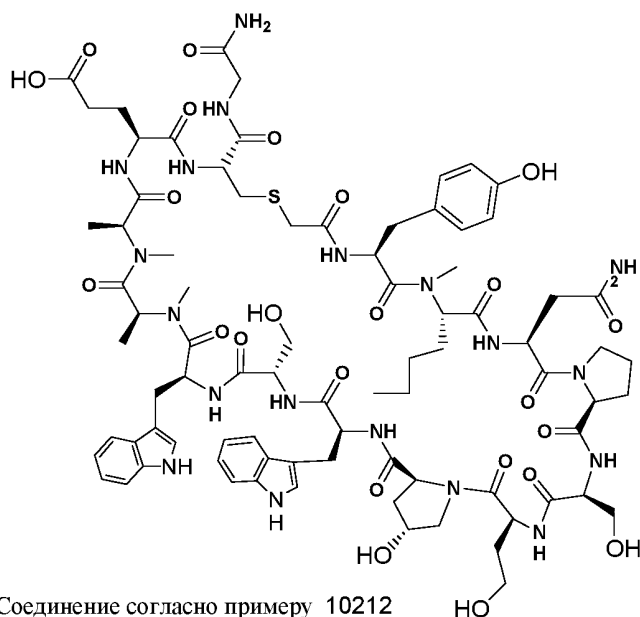
Неочищенное вещество согласно примеру 10211 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(+) m/z 890,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,29 мин; ESI-MS(+) m/z 889,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z : Рассчитано: 889,4220 (M+2H); Обнаружено: 889,4208 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10212



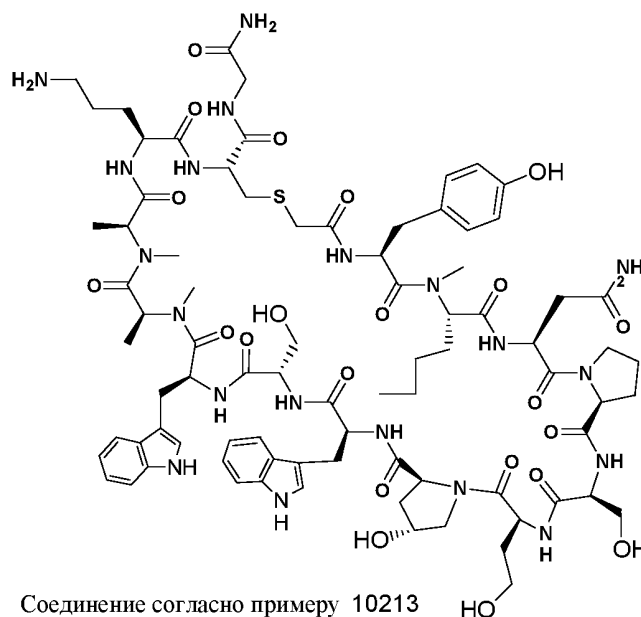
Неочищенное вещество согласно примеру 10212 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 890,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,60 мин; ESI-MS(+) m/z 890,35 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 889,8958 (M+2H); Обнаружено: 889,8954 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10213



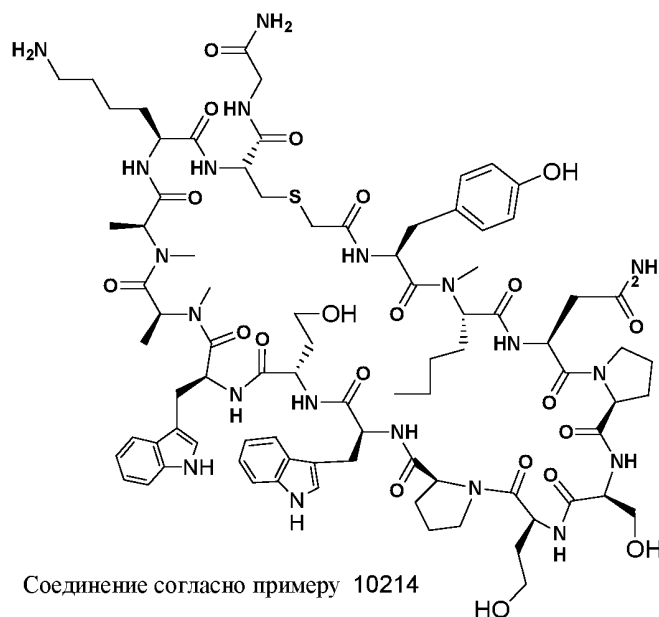
Неочищенное вещество согласно примеру 10213 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 882,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,26 мин; ESI-MS(+) m/z 882,8 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 882,4141 (M+2H); Обнаружено: 882,4134 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10214



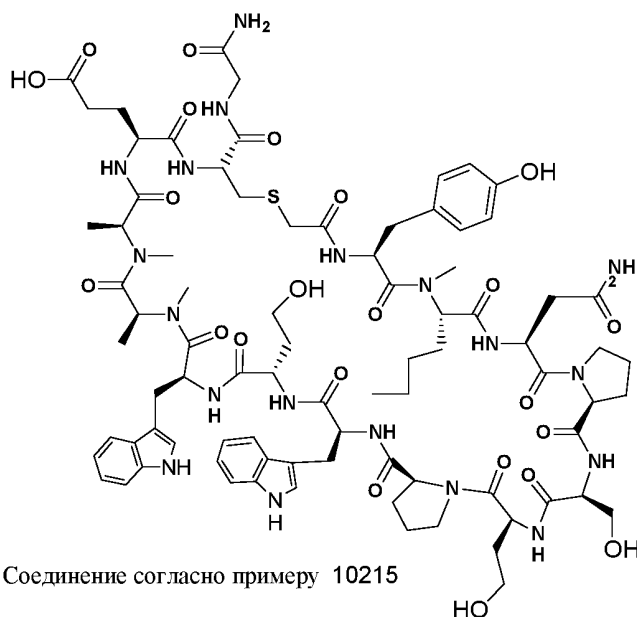
Неочищенное вещество согласно примеру 10214 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 888,80 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 888,85 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 888,4323 (M+2H); Обнаружено: 888,4312 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10215



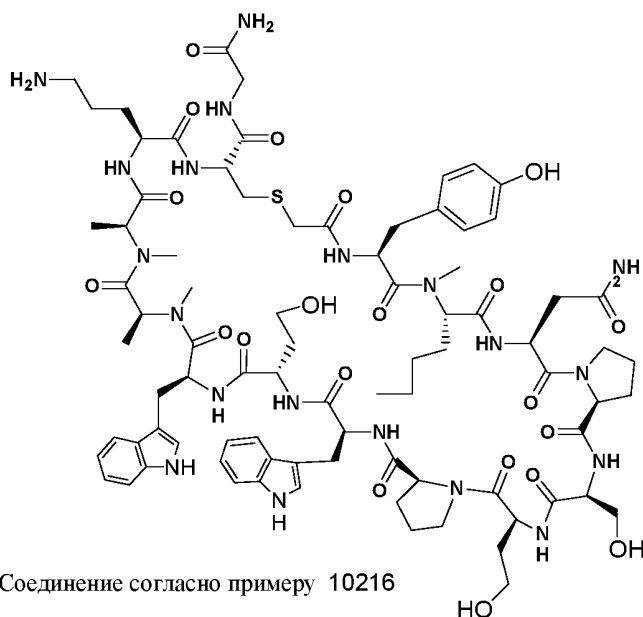
Неочищенное вещество согласно примеру 10215 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 889,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,24 мин; ESI-MS(+) m/z 889,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 889,9061 (M+2H); Обнаружено: 889,9052 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10216



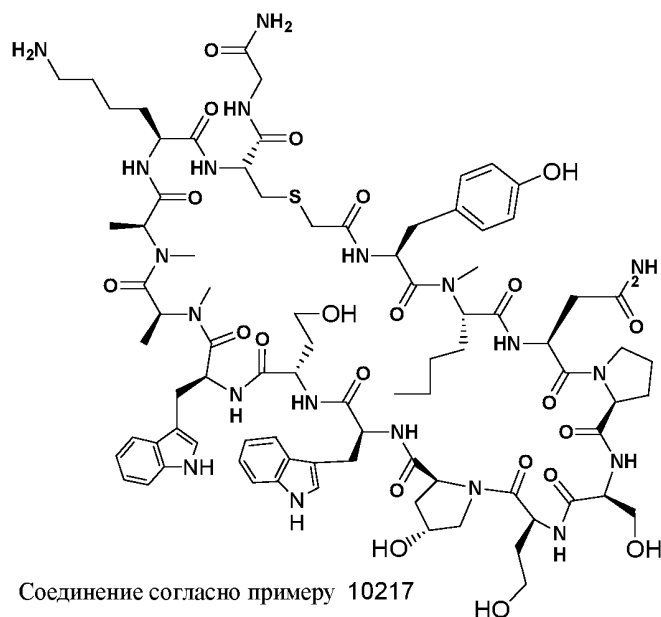
Неочищенное вещество согласно примеру 10216 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 881,45 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 881,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 881,4245 (M+2H); Обнаружено: 881,4238 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10217

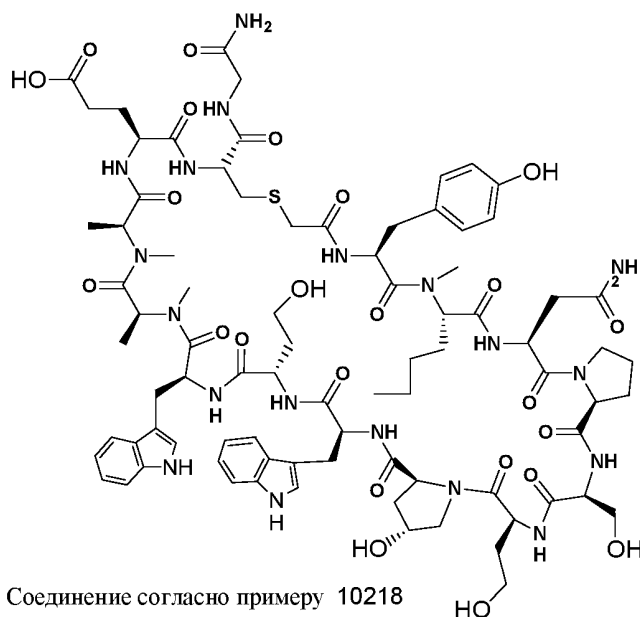


Неочищенное вещество согласно примеру 10217 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 896,60 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 896,55 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10218



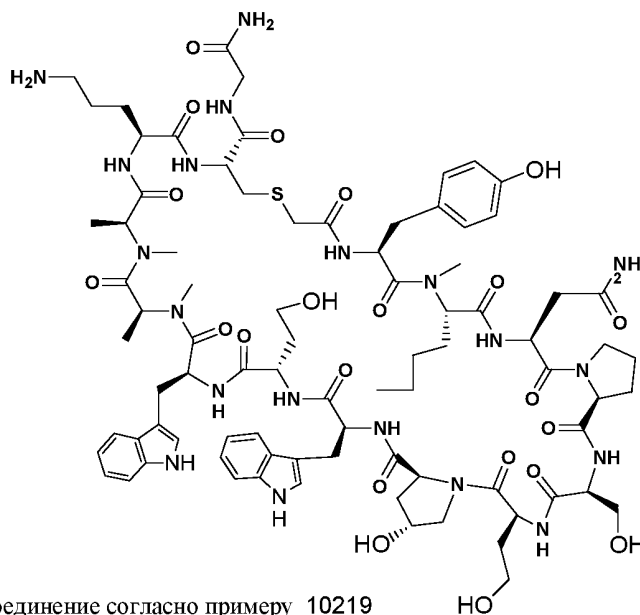
Неочищенное вещество согласно примеру 10218 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания =1,46 мин; ESI-MS(-) m/z 895,30 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,20 мин; ESI-MS(-) m/z 895,60 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 896,9036 (M+2H); Обнаружено: 896,9030 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10219



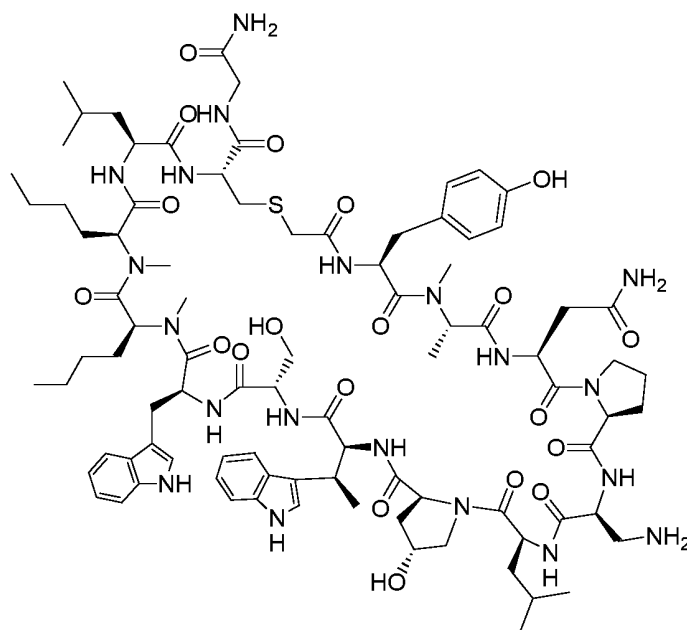
Неочищенное вещество согласно примеру 10219 очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,29 мин; ESI-MS(-) m/z 889,45 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 1,90 мин; ESI-MS(-) m/z 890,35 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 889,4220 (M+2H); Обнаружено: 889,4208 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10530



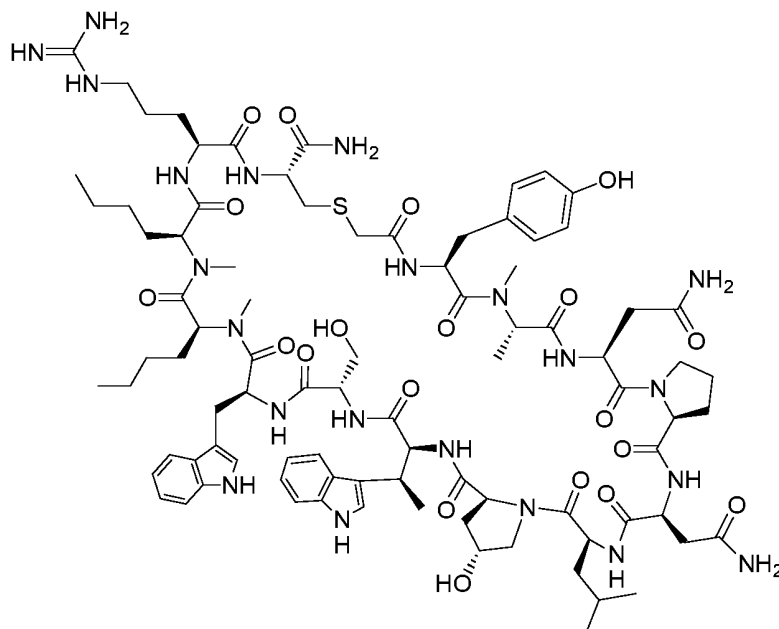
Соединение согласно примеру 10530

Соединение согласно примеру 10530 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 1,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,01 мин; ESI-MS(+) m/z 915,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 915,8 (M+2H.)

Получение соединения согласно примеру 10531



Соединение согласно примеру 10531

Соединение согласно примеру 10531 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

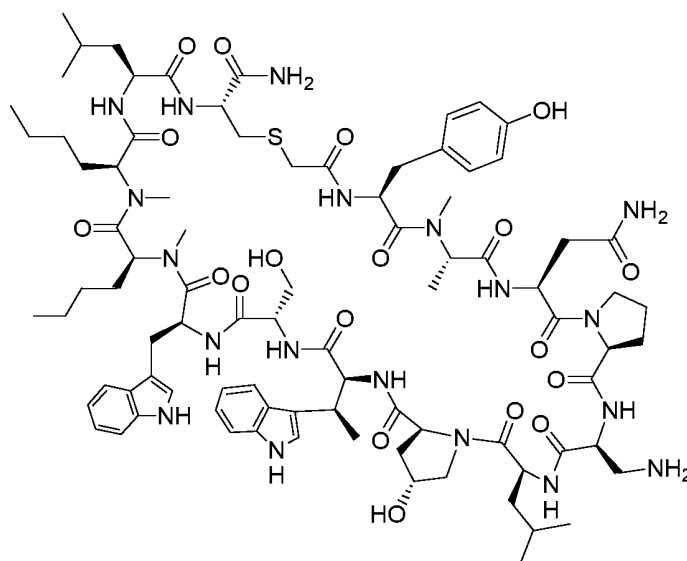
составлял 11,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 922,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 922,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,4692 (M+2H); Обнаружено: 922,4669 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10532



Соединение согласно примеру 10532

Соединение согласно примеру 10532 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол :

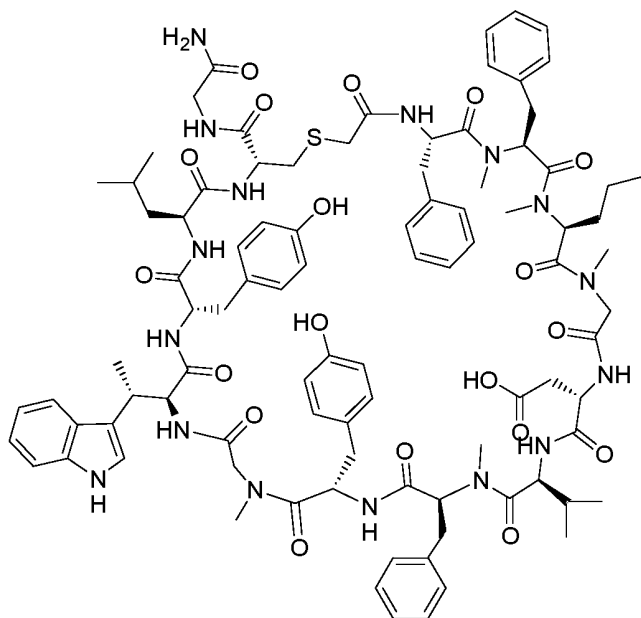
вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 887,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,16 мин; ESI-MS(+) m/z 887,2 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 866,9633 (M+2H); Обнаружено: 866,9610 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10533



Соединение согласно примеру 10533

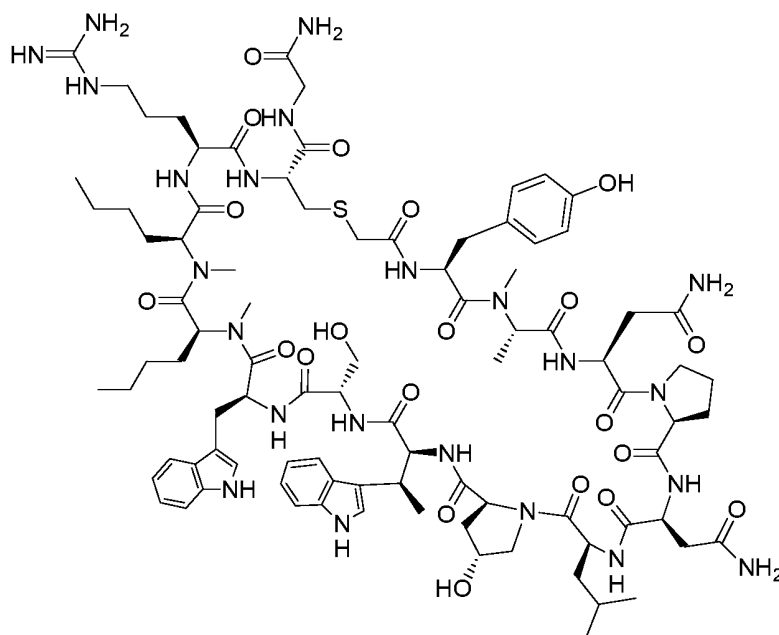
Соединение согласно примеру 10533 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А со следующими изменениями: «Способ Symphony A: Методика одностадийного присоединения» модифицировали путем увеличения времени перемешивания реакции присоединения с 15 минут до 3 часов на стадии присоединения Fmoc-Val-OH. «Способ Symphony A: Методика одностадийного присоединения» использовали на стадии присоединения Fmoc-Phe-OH, но время

перемешивания на стадии присоединения увеличивали с 15 мин до 1 ч. «Полное снятие защиты А» модифицировали путем изменения «раствора для снятия защиты» от раствора [трифторуксусная кислота (22 мл), фенол (1,325 г), вода (1,25 мл) и триизопропилсилан (0,5 мл)] на раствор [трифторуксусная кислота (23,75 мл), 1,4-дигидро-DL-треитол (625 мг), триизопропилсилан (0,625 мл)]. «Способ В циклизации» использовали вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 905,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,27 мин; ESI-MS(+) m/z 905,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10534



Соединение согласно примеру 10534

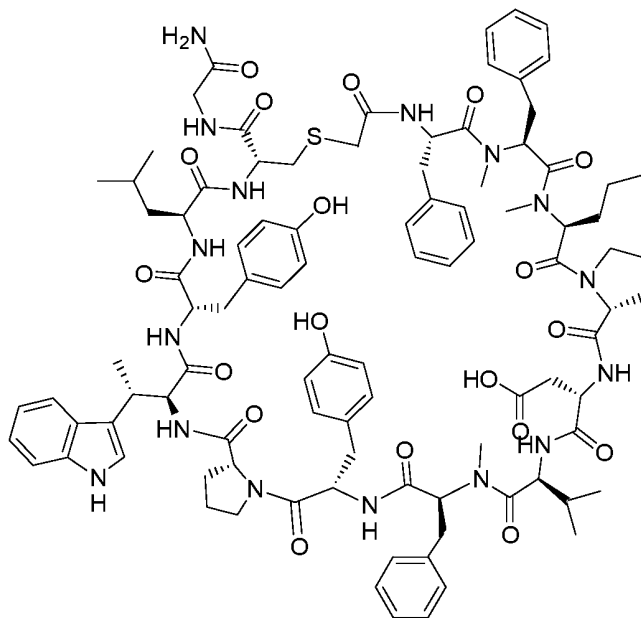
Соединение согласно примеру 10534 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 951,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9800 (M+2H); Обнаружено: 950,9786 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10535



Соединение согласно примеру 10535

Соединение согласно примеру 10535 получали в соответствии со способом, использованном для примера 10533. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

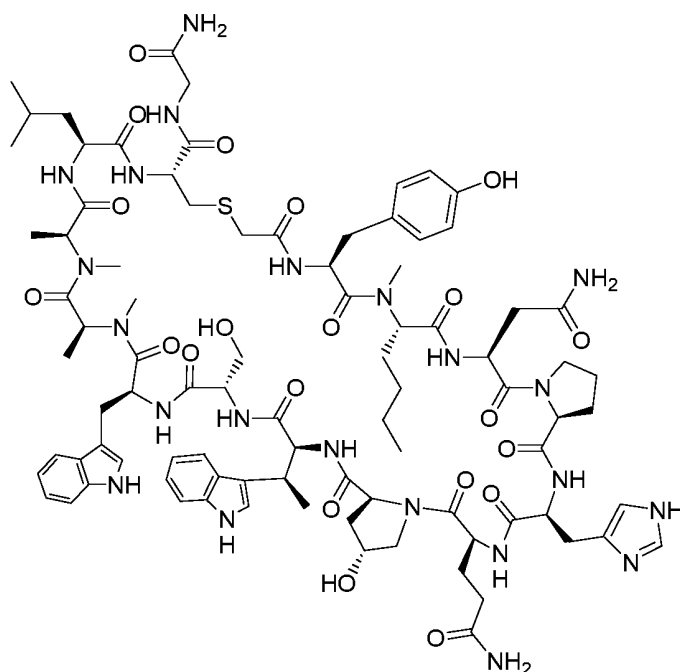
центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 932,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 931,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 931,4547 (M+2H); Обнаружено: 931,4535 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10536



Соединение согласно примеру 10536

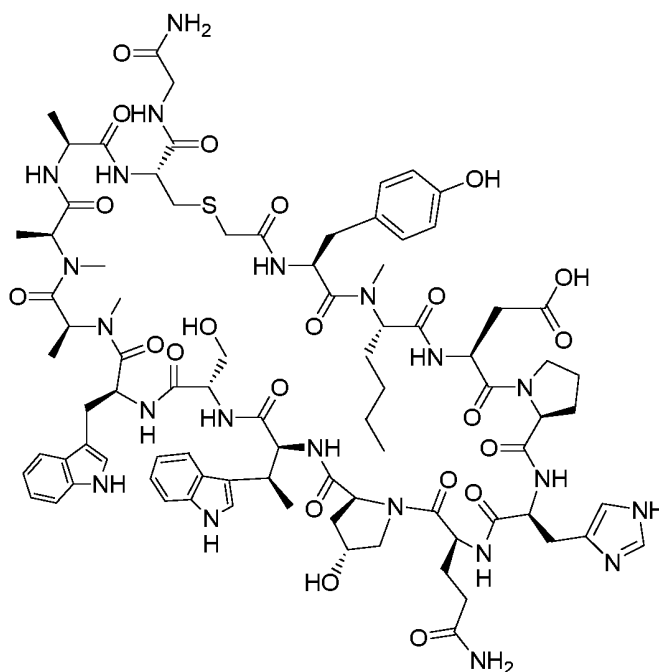
Соединение согласно примеру 10536 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18,

19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 3 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 2,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,35 мин; ESI-MS(+) m/z 927,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 927,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10539



Соединение согласно примеру 10539

Соединение согласно примеру 10539 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент:

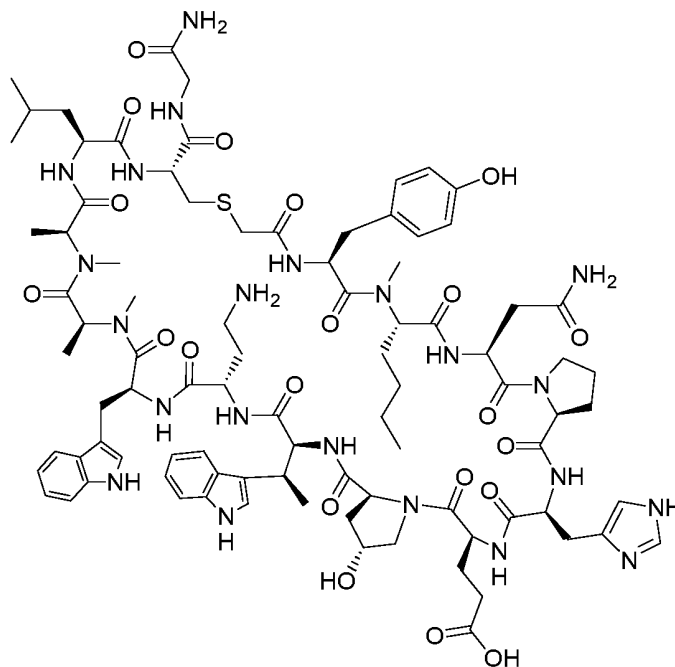
35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,19 мин; ESI-MS(+) m/z 906,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 906,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 906,9118 (M+2H); Обнаружено: 906,9105 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10540



Соединение согласно примеру 10540

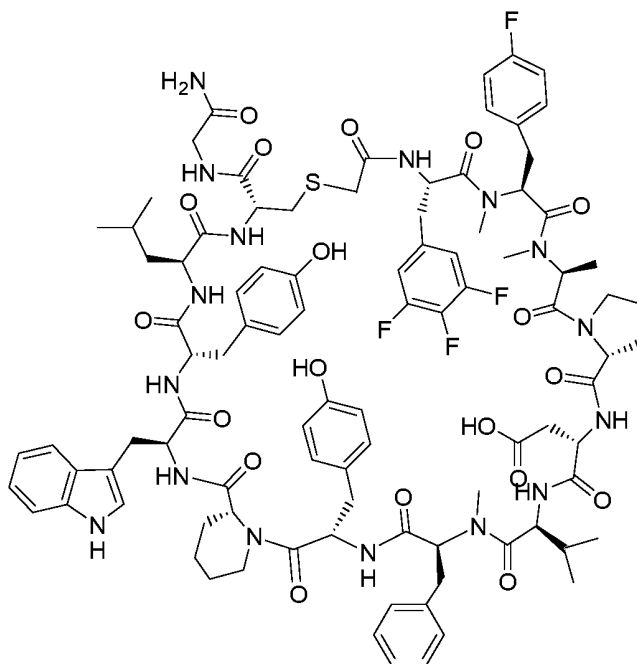
Соединение согласно примеру 10540 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 3 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 934,6 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 934,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 934,4511 (M+2H); Обнаружено: 934,4494 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10542



Соединение согласно примеру 10542

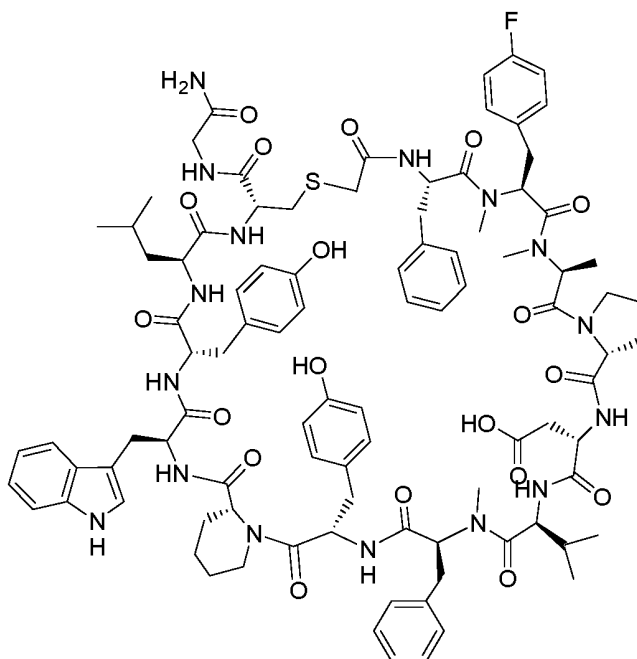
Соединение согласно примеру 10542 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 150 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10-мМ ammoniumacetate; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 946,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 946,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 946,4124 (M+2H) Обнаружено: 946,4113 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10543



Соединение согласно примеру 10543

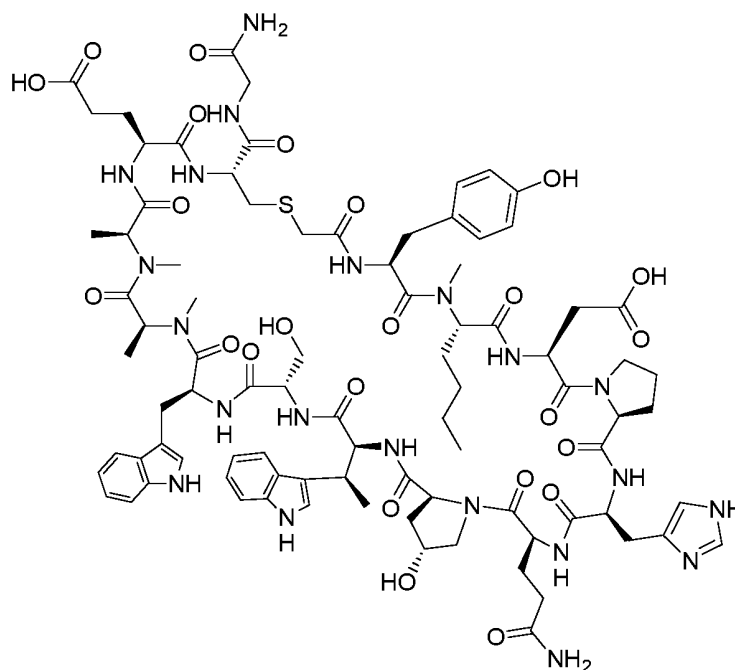
Соединение согласно примеру 10543 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 919,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 919,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 919,4266 (M+2H); Обнаружено: 919,4253 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10544



Соединение согласно примеру 10544

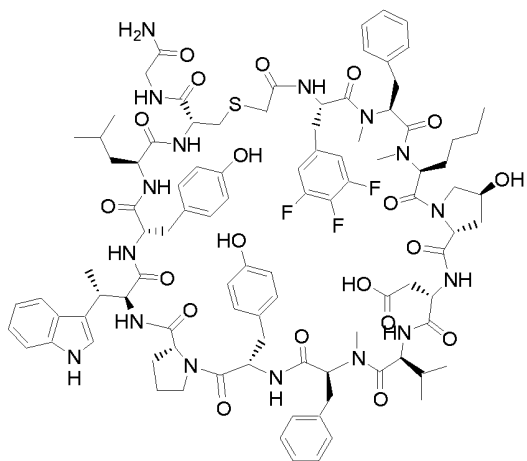
Соединение согласно примеру 10544 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 936,4 (M+2H).

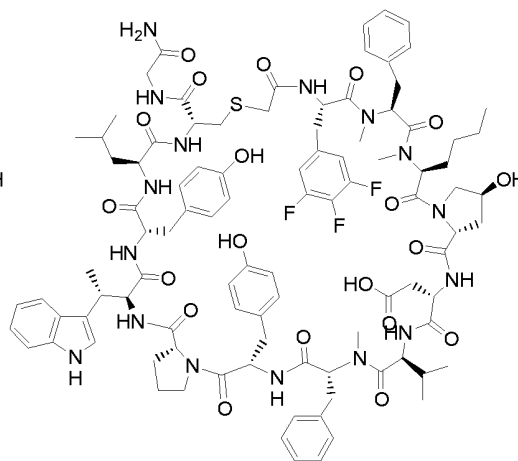
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,14 мин; ESI-MS(+) m/z 936,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9145 (M+2H); Обнаружено: 935,9138 (M+2H).

Получение соединений согласно примеру 10551 и примеру 10640



Соединение согласно примеру 10551



Соединение согласно примеру 10640

Соединения согласно примеру 10551 и примеру 10640 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10541, за исключением того, что дипептидный фрагмент Fmoc-L-Val-L-^mPhe-OH использовали вместо дипептидного фрагмента Fmoc-L-циклопентил-Gly-L-^mPhe-OH. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Диастереомеры разделяли и сушили путем сушки на центрифуге с получением 7,3 мг соединения согласно примеру 10551 (первый пик элюции) с расчетной чистотой по данным LC/MS анализа, составляющей 95%, и 10,3 мг соединения согласно примеру 10640 (второй пик элюции) с расчетной чистотой по данным LC/MS анализа, составляющей 98%.

Соединение согласно примеру 10551:

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 966,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,28 мин; ESI-MS(+) m/z 966,9 (M+2H).

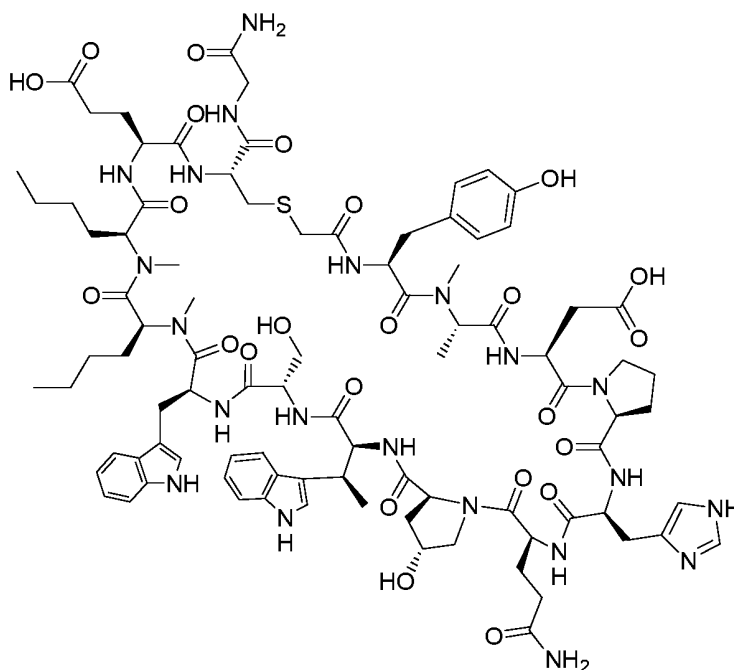
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 966,4381 (M+2H); Обнаружено: 966,4368 (M+2H).

Соединение согласно примеру 10640:

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,78 мин; ESI-MS(+) m/z 967,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 966,4381 (M+2H); Обнаружено: 966,4368 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10552



Соединение согласно примеру 10552

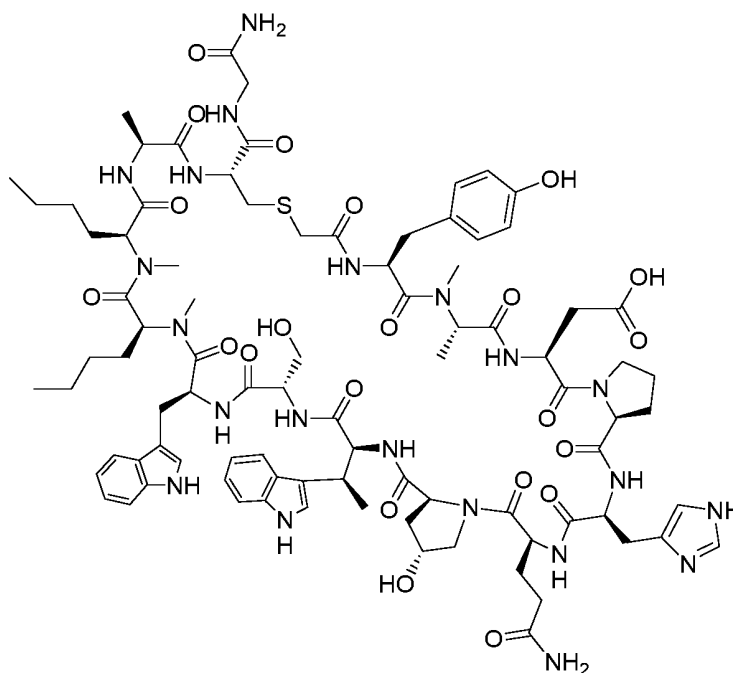
Соединение согласно примеру 10552 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 956,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 956,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 956,9380 (M+2H); Обнаружено: 956,9363 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10553



Соединение согласно примеру 10553

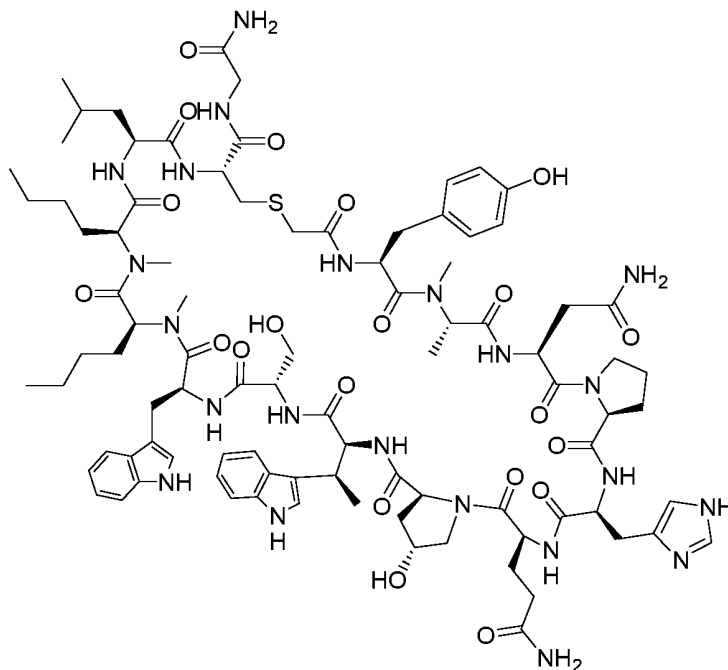
Соединение согласно примеру 10553 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 928,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,21 мин; ESI-MS(+) m/z 928,1 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 927,9352 (M+2H); Обнаружено: 927,9321 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10554



Соединение согласно примеру 10554

Соединение согласно примеру 10554 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата

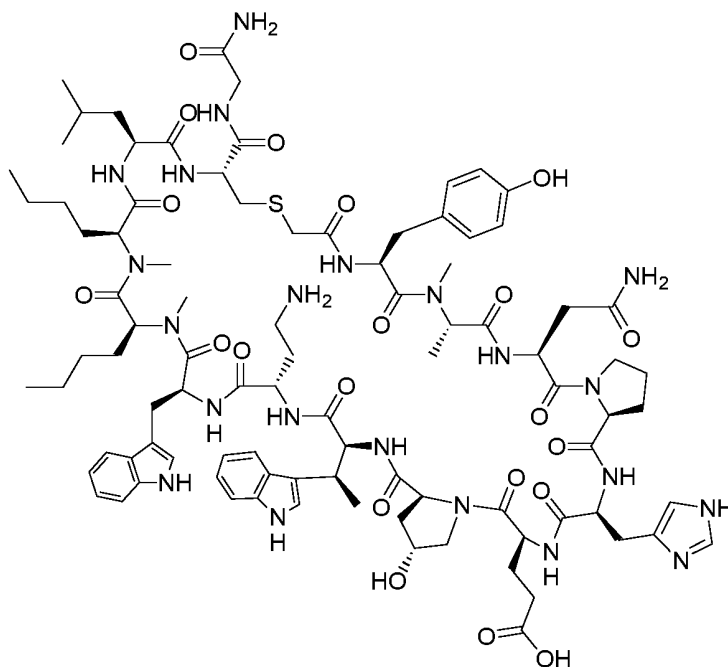
аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 948,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,72 мин; ESI-MS(+) m/z 948,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 948,4667 (M+2H); Обнаружено: 948,4634 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10555



Соединение согласно примеру 10555

Соединение согласно примеру 10555 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза А, но с использованием «Способа В циклизации» вместо «Способа А циклизации». Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В;

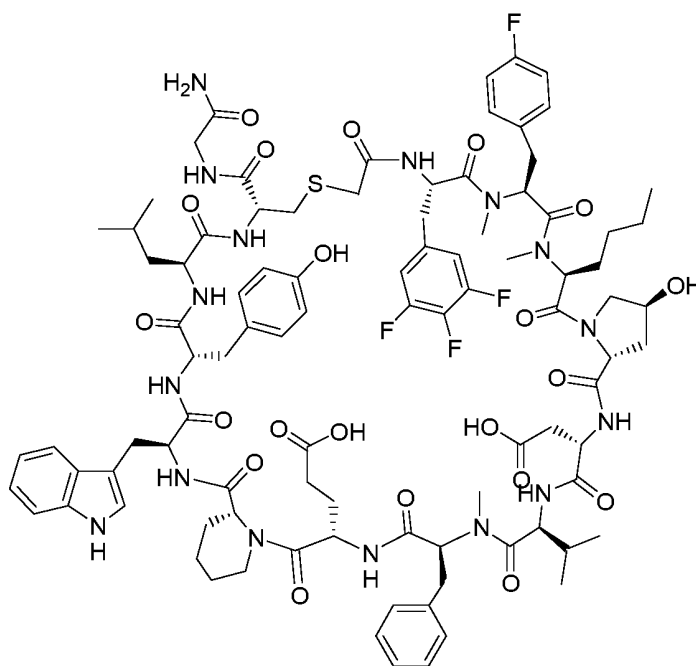
скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 955,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 955,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 955,4745 (M+2H); Обнаружено: 955,4722 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10556



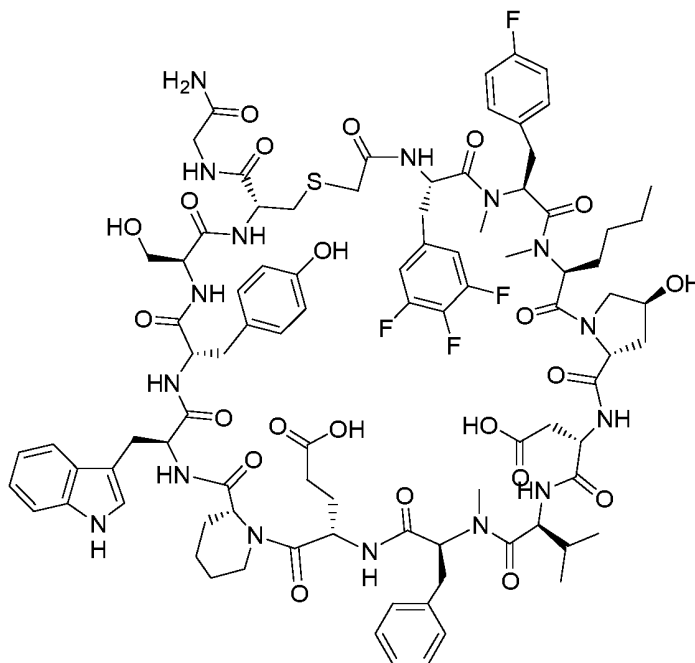
Соединение согласно примеру 10556

Соединение согласно примеру 10556 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 958,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(+) m/z 958,8 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10557



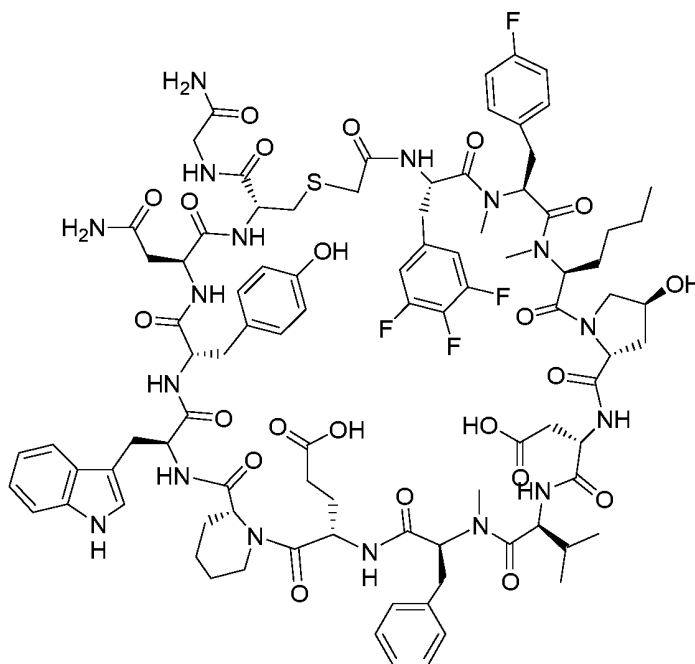
Соединение согласно примеру 10557

Соединение согласно примеру 10557 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 946,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 946,0 (M+2H).

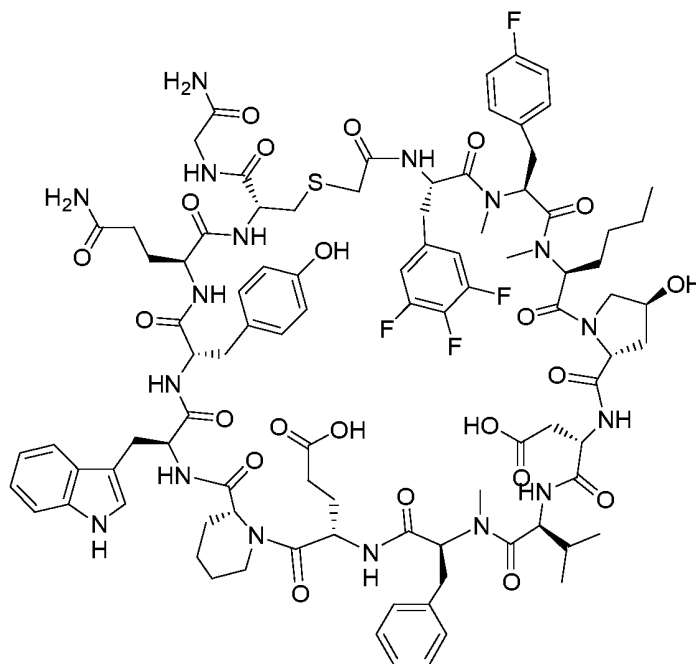
Получение соединения согласно примеру 10558



Соединение согласно примеру 10558

Соединение согласно примеру 10558 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,93 мин; ESI-MS(+) m/z 958,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 958,9 (M+2H).

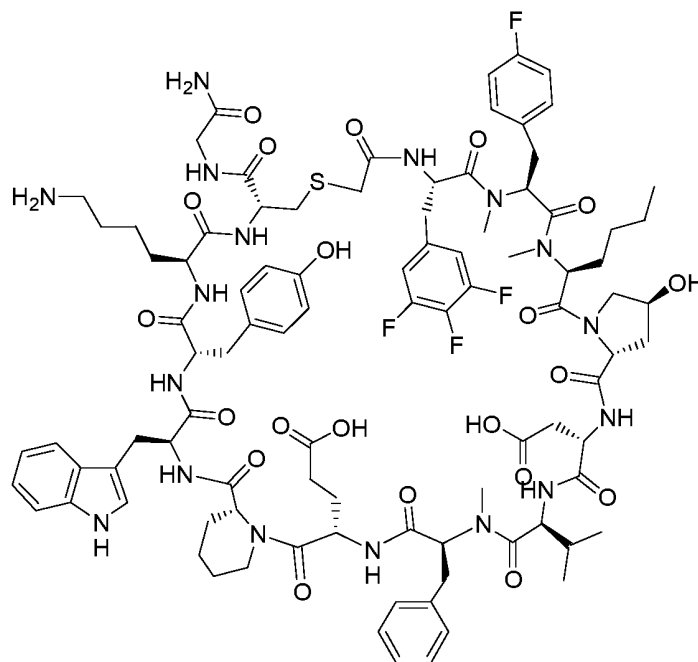
Получение соединения согласно примеру 10559



Соединение согласно примеру 10559

Соединение согласно примеру 10559 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 965,9 (M+2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 966,1 (M+2H).

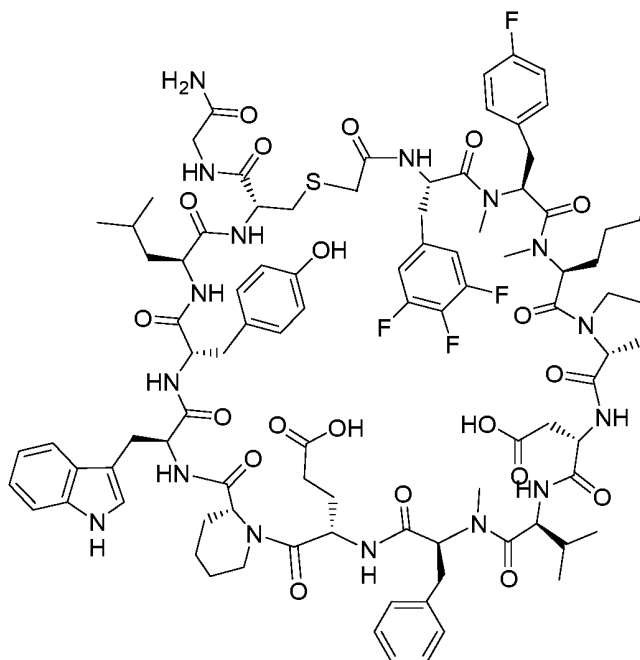
Получение соединения согласно примеру 10560



Соединение согласно примеру 10560

Соединение согласно примеру 10560 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,08 мин; ESI-MS(+) m/z 966,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 966,1 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10561



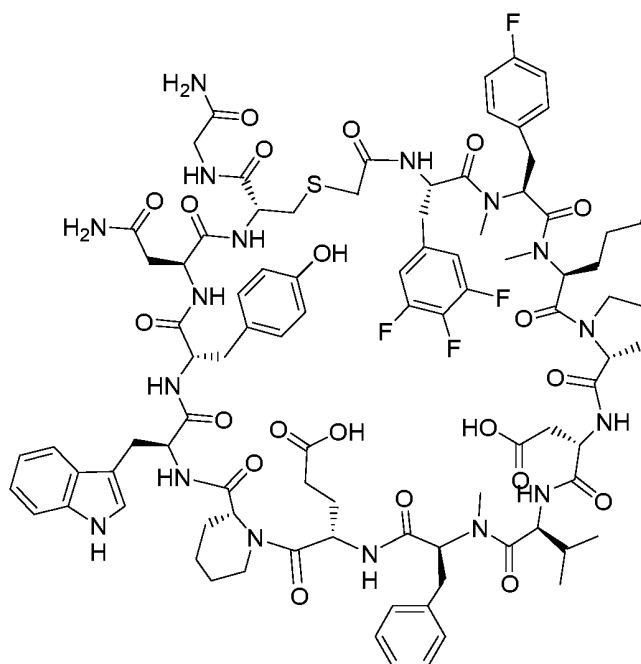
Соединение согласно примеру 10561

Соединение согласно примеру 10561 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 2,14 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10562



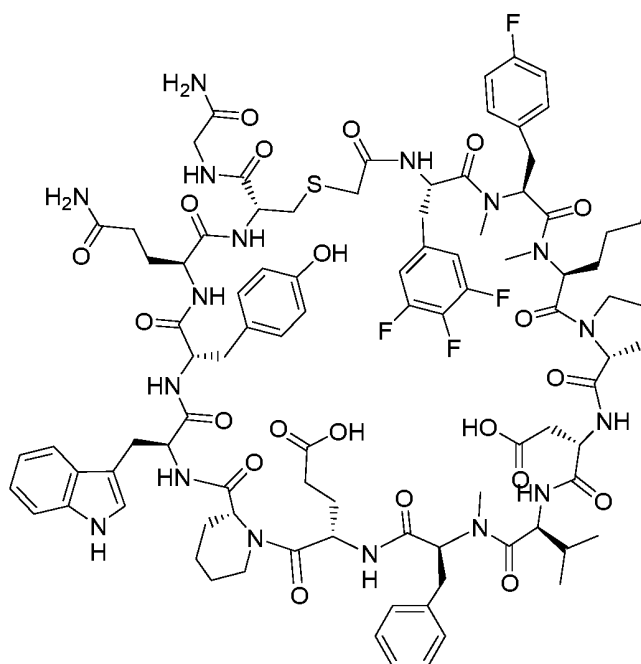
Соединение согласно примеру 10562

Соединение согласно примеру 10562 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 951,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,32 мин; ESI-MS(+) m/z 950,3 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10563



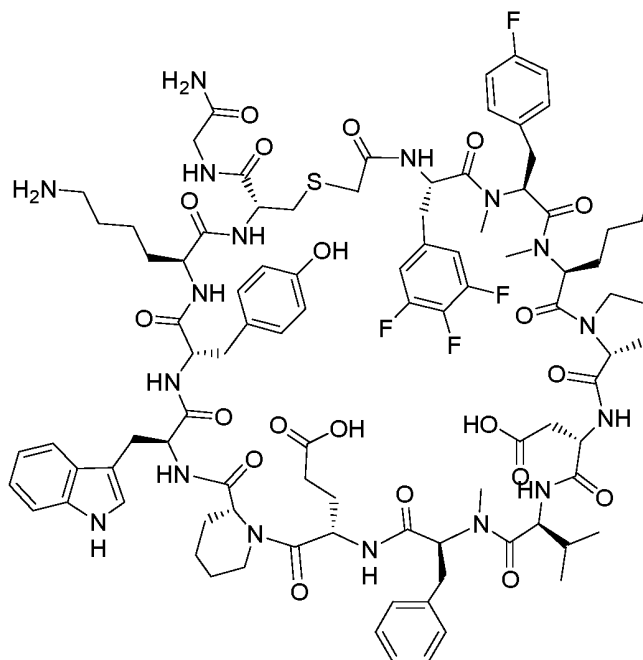
Соединение согласно примеру 10563

Соединение согласно примеру 10563 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 958,1 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,33 мин; ESI-MS(+) m/z 958,4 (M+2H).

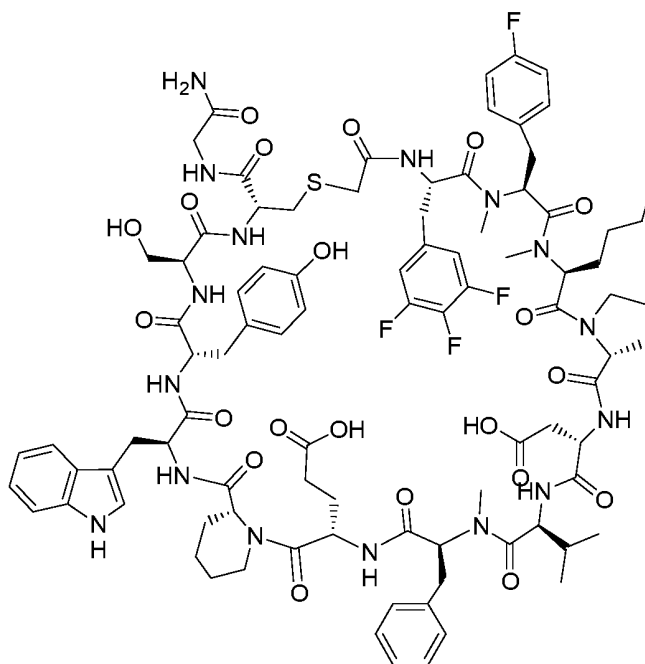
Получение соединения согласно примеру 10564



Соединение согласно примеру 10564

Соединение согласно примеру 10564 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,88 мин; ESI-MS(+) m/z 957,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 957,9 (M+2H).

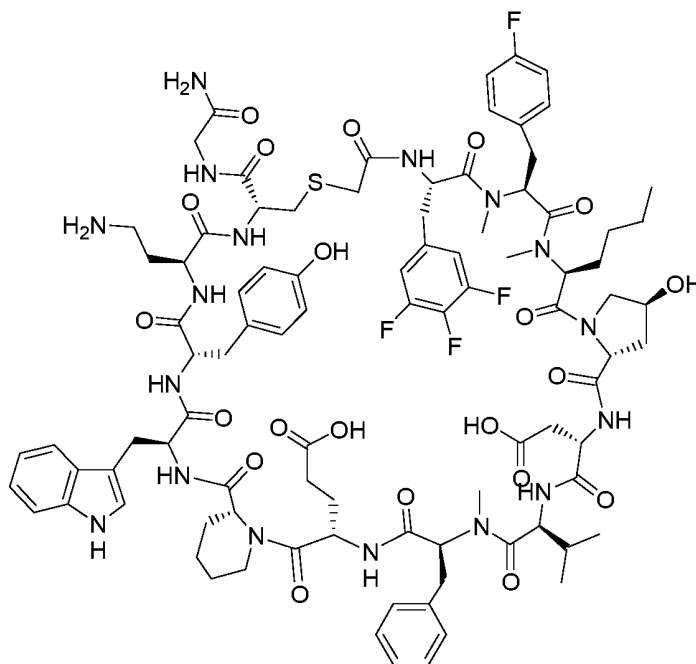
Получение соединения согласно примеру 10565



Соединение согласно примеру 10565

Соединение согласно примеру 10565 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 937,6 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,38 мин; ESI-MS(+) m/z 937,6 (M+2H).

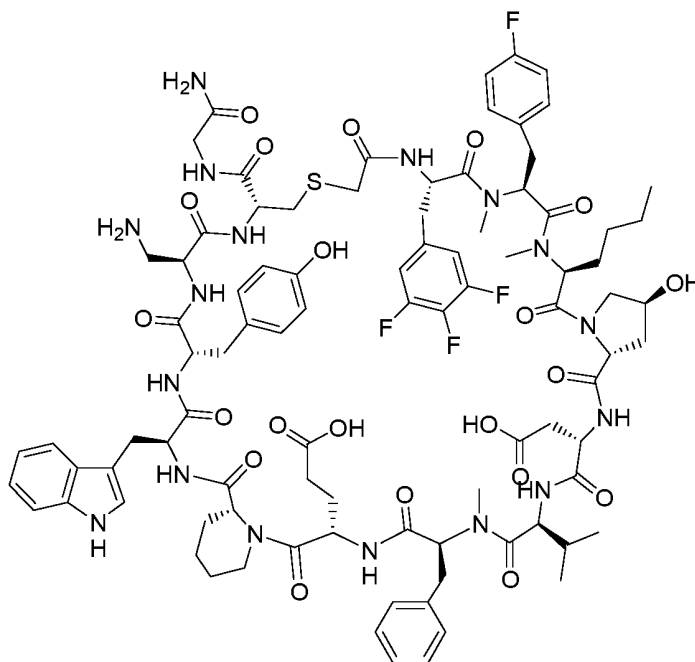
Получение соединения согласно примеру 10566



Соединение согласно примеру 10566

Соединение согласно примеру 10566 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 952,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,36 мин; ESI-MS(+) m/z 952,5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,9128 (M+2H); Обнаружено: 951,9113 (M+2H).

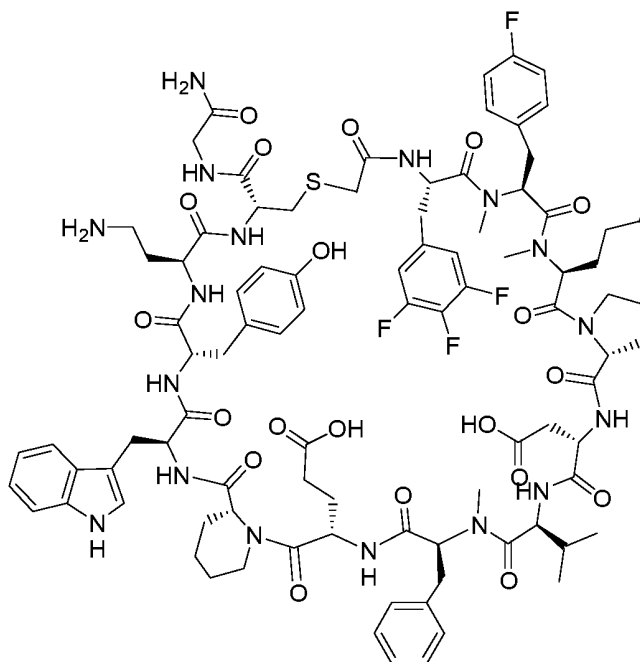
Получение соединения согласно примеру 10567



Соединение согласно примеру 10567

Соединение согласно примеру 10567 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 15,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 945,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 945,4 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,9050 (M+2H); Обнаружено: 944,9027 (M+2H).

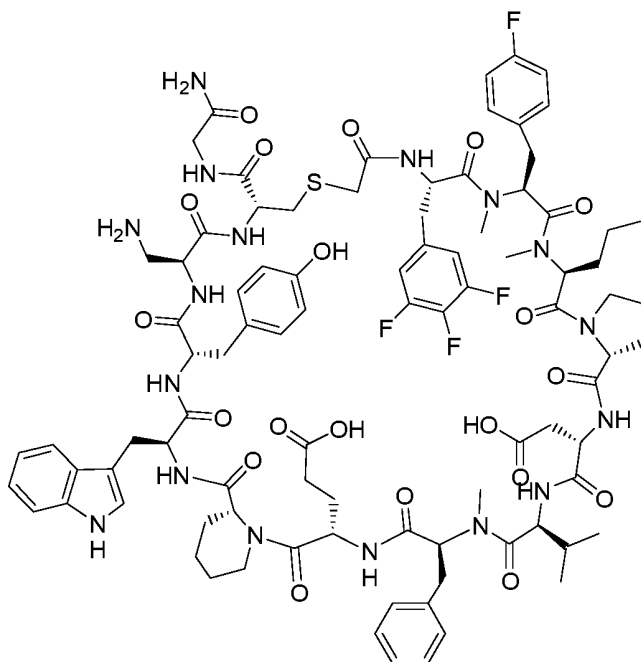
Получение соединения согласно примеру 10568



Соединение согласно примеру 10568

Соединение согласно примеру 10568 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 944,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,45 мин; ESI-MS(+) m/z 944,5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9153 (M+2H); Обнаружено: 943,9124 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10569



Соединение согласно примеру 10569

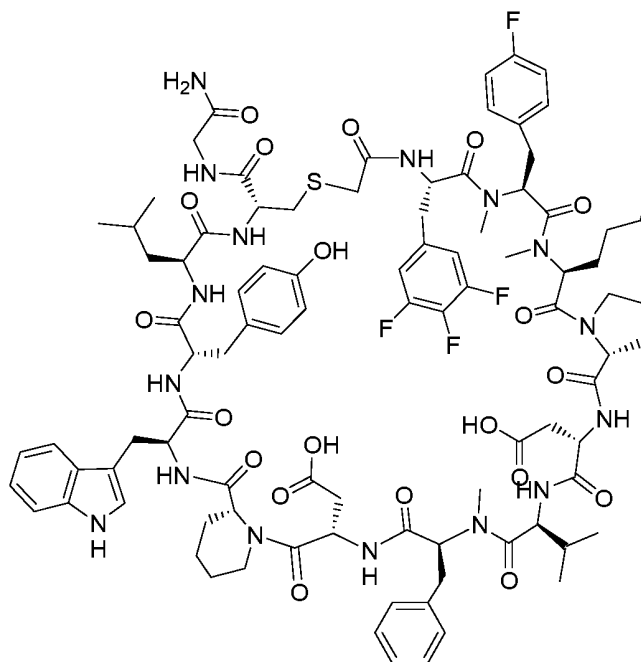
Соединение согласно примеру 10569 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 937,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,39 мин; ESI-MS(+) m/z 937,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,9075 (M+2H); Обнаружено: 936,9049 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10570



Соединение согласно примеру 10570

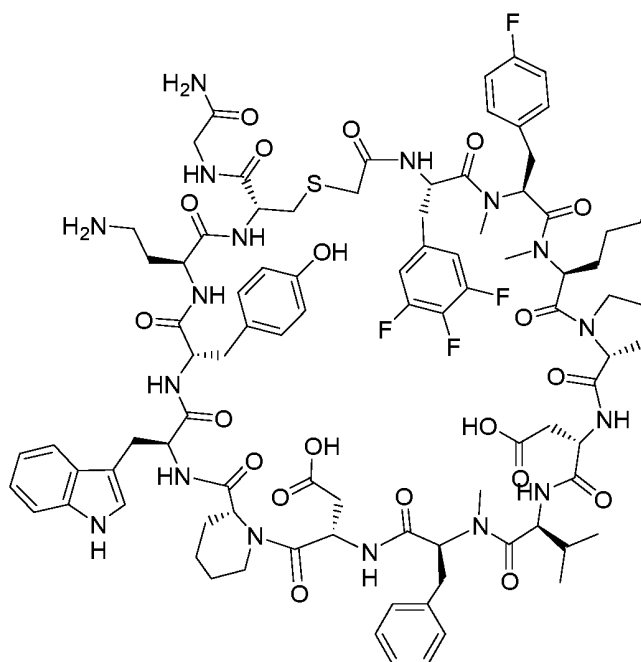
Соединение согласно примеру 10570 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 944,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,39 мин; ESI-MS(+) m/z 943,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,4177 (M+2H); Обнаружено: 943,4163 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10571



Соединение согласно примеру 10571

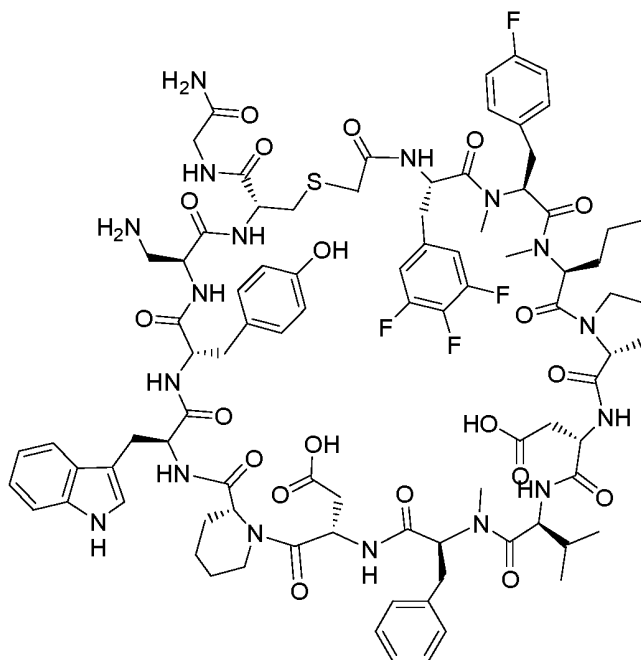
Соединение согласно примеру 10571 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 937,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,44 мин; ESI-MS(+) m/z 937,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,9075 (M+2H); Обнаружено: 936,9053 (M+2H).

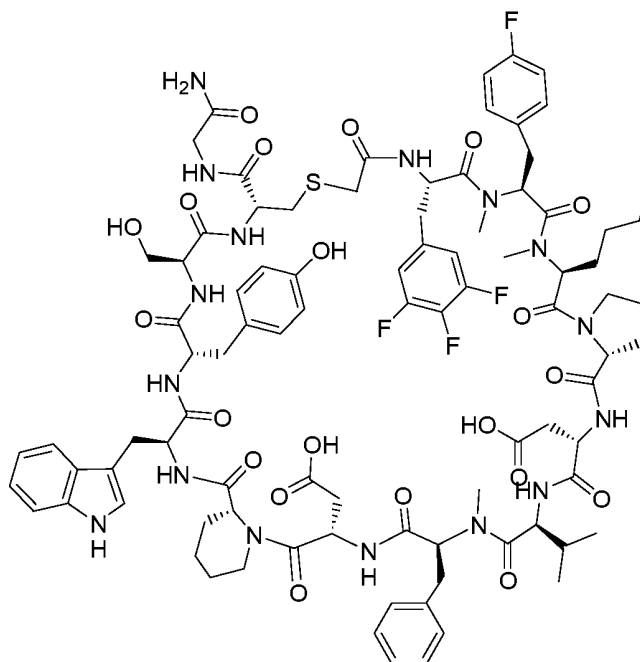
Получение соединения согласно примеру 10572



Соединение согласно примеру 10572

Соединение согласно примеру 10572 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 930,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,31 мин; ESI-MS(+) m/z 930,4 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,8997 (M+2H); Обнаружено: 929,8971 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10573



Соединение согласно примеру 10573

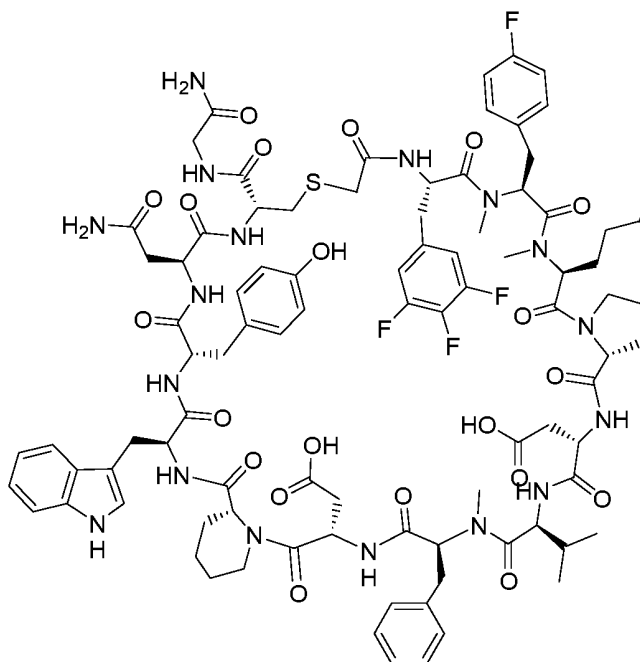
Соединение согласно примеру 10573 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(+) m/z 930,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 930,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 930,3917 (M+2H); Обнаружено: 930,3903 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10574



Соединение согласно примеру 10574

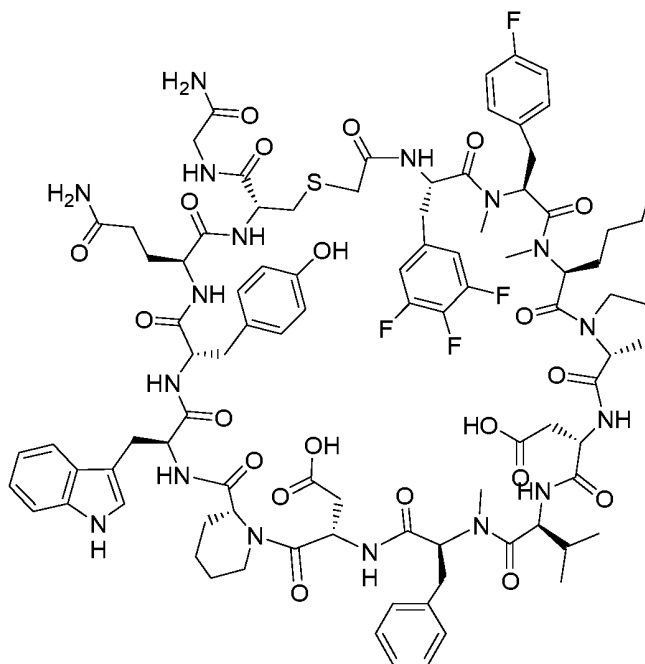
Соединение согласно примеру 10574 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 944,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,24 мин; ESI-MS(+) m/z 944,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,8971 (M+2H); Обнаружено: 943,8959 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10575



Соединение согласно примеру 10575

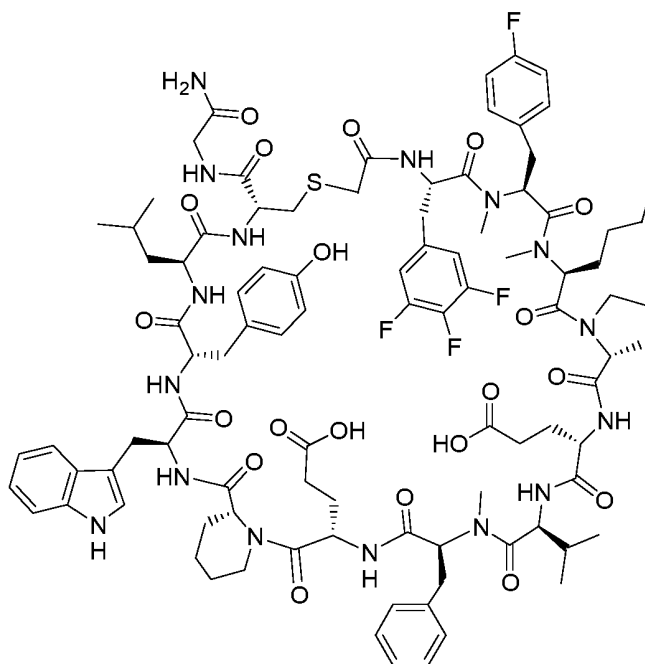
Соединение согласно примеру 10575 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,22 мин; ESI-MS(+) m/z 951,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9050 (M+2H); Обнаружено: 950,9041 (M+2H).

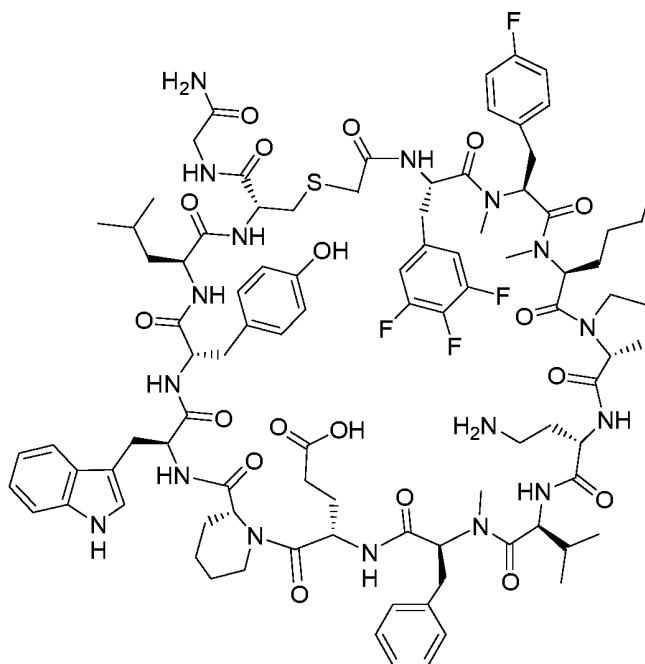
Получение соединения согласно примеру 10576



Соединение согласно примеру 10576

Соединение согласно примеру 10576 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(+) m/z 957,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,30 мин; ESI-MS(+) m/z 957,9 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,4334 (M+2H); Обнаружено: 957,4322 (M+2H).

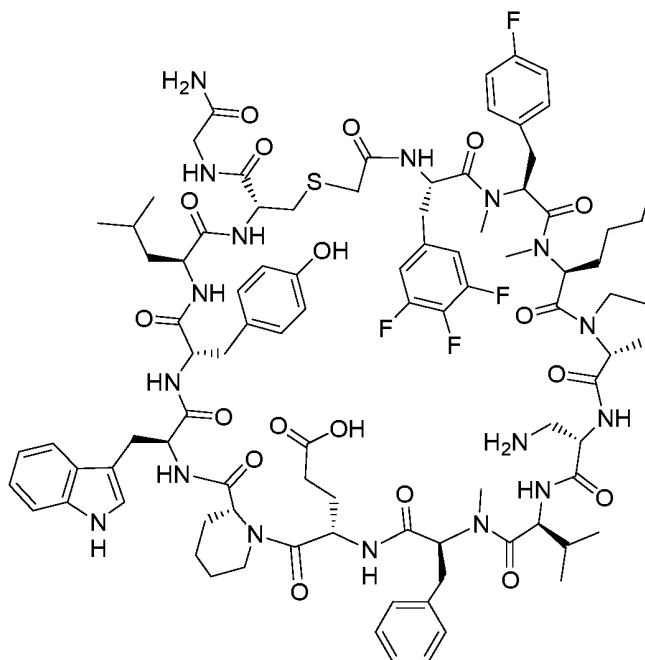
Получение соединения согласно примеру 10577



Соединение согласно примеру 10577

Соединение согласно примеру 10577 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%. Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,9439 (M+2H) Обнаружено: 942,9416 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10578



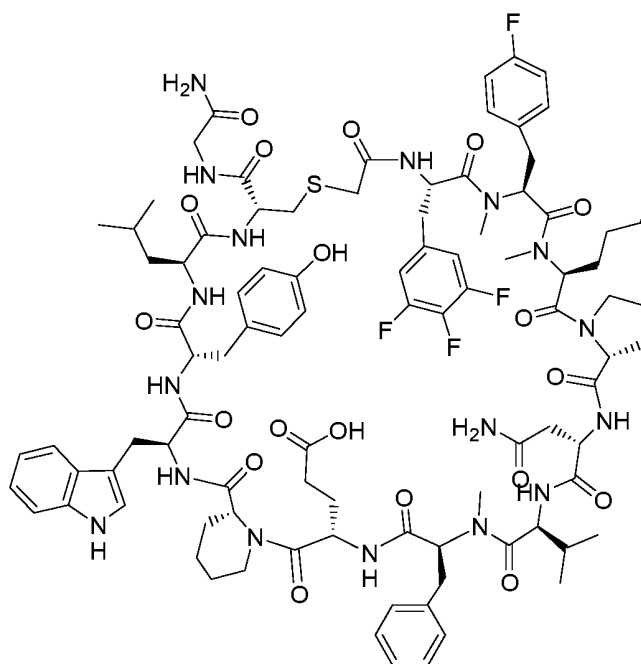
Соединение согласно примеру 10578

Соединение согласно примеру 10578 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 936,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9361 (M+2H); Обнаружено: 935,9335 (M+2H).

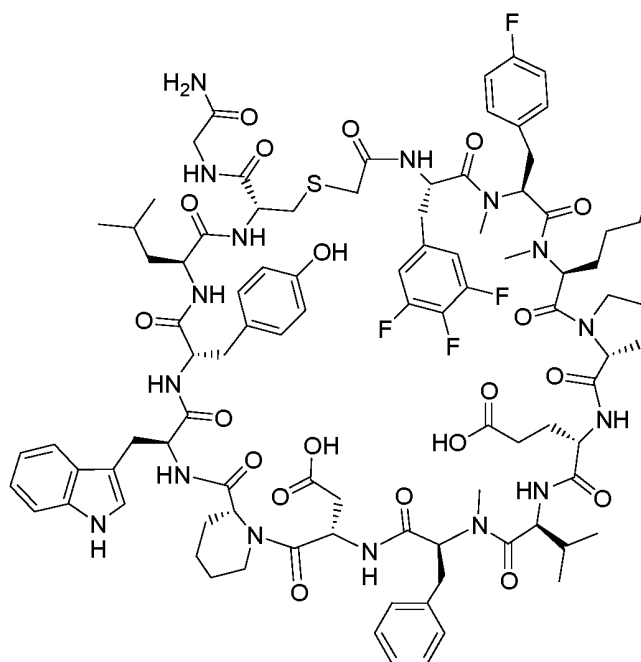
Получение соединения согласно примеру 10579



Соединение согласно примеру 10579

Соединение согласно примеру 10579 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 950,1 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 950,1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 949,9335 (M+2H); Обнаружено: 949,9317 (M+2H).

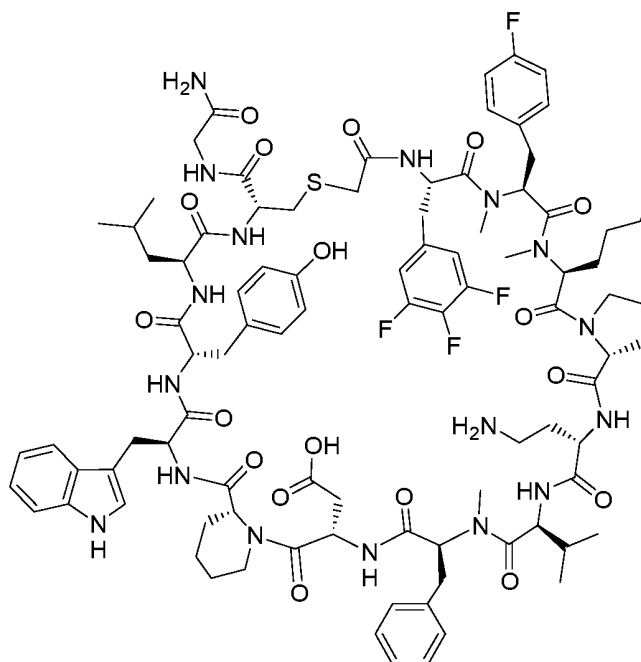
Получение соединения согласно примеру 10580



Соединение согласно примеру 10580

Соединение согласно примеру 10580 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 951,0 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,34 мин; ESI-MS(+) m/z 950,1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4255 (M+2H); Обнаружено: 950,4237 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10581



Соединение согласно примеру 10581

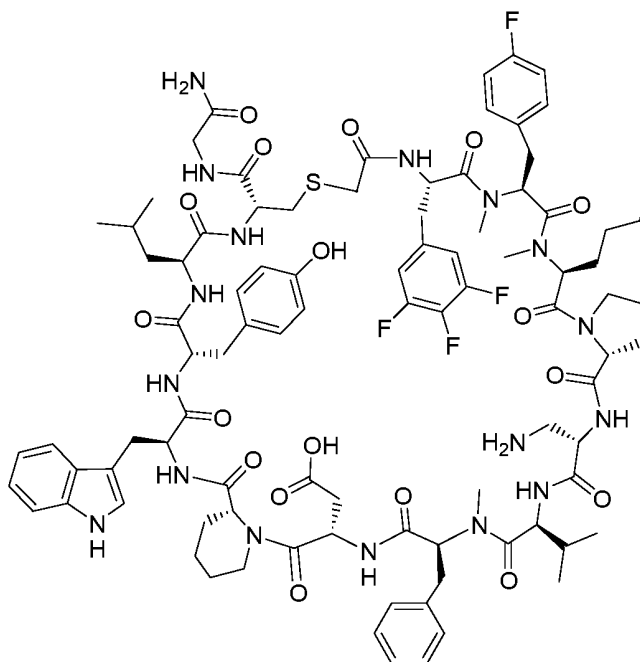
Соединение согласно примеру 10581 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 936,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 936,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 935,9361 (M+2H); Обнаружено: 935,9339 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10582



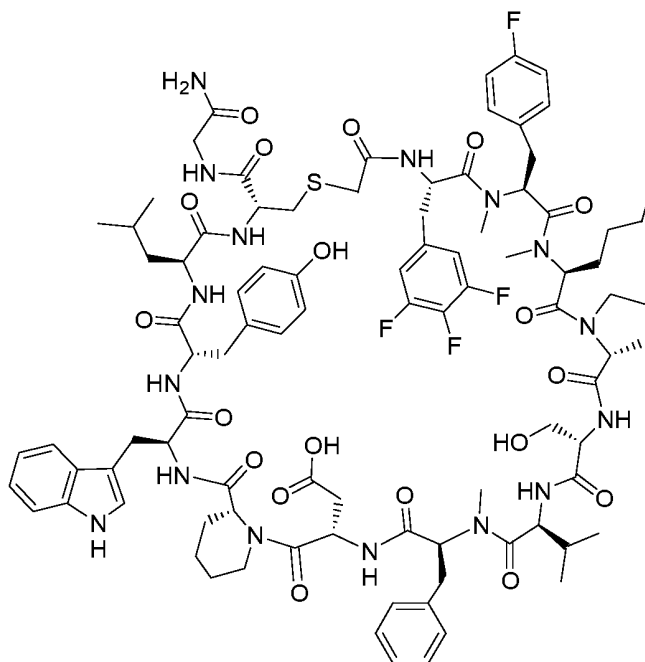
Соединение согласно примеру 10582

Соединение согласно примеру 10582 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 929,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 928,9282 (M+2H); Обнаружено: 928,9258 (M+2H).

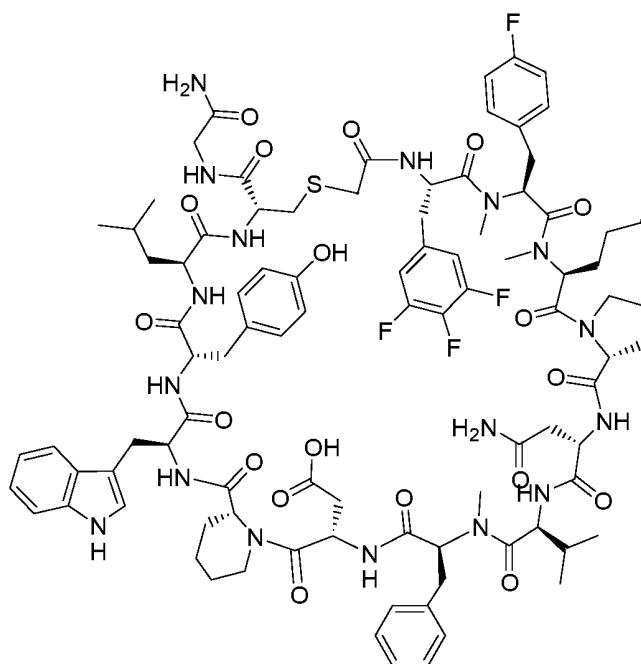
Получение соединения согласно примеру 10583



Соединение согласно примеру 10583

Соединение согласно примеру 10583 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,95 мин; ESI-MS(+) m/z 929,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 929,9 (M+2H).

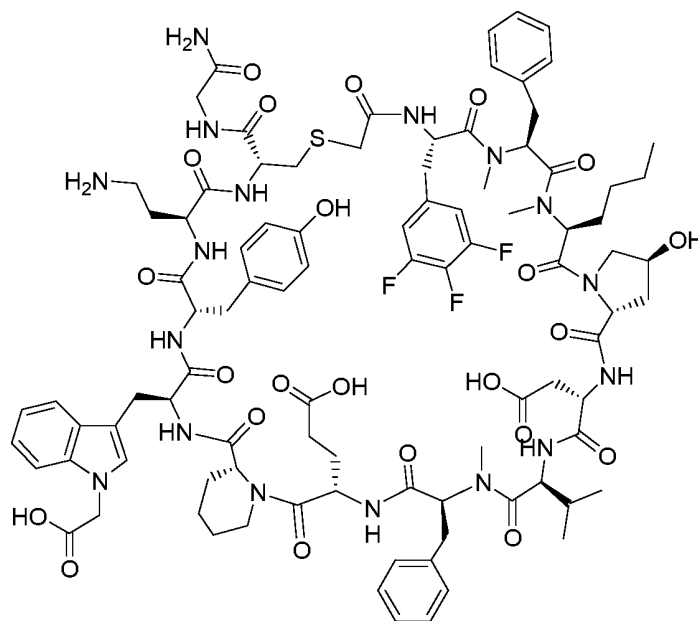
Получение соединения согласно примеру 10584



Соединение согласно примеру 10584

Соединение согласно примеру 10584 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,91 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,43 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).

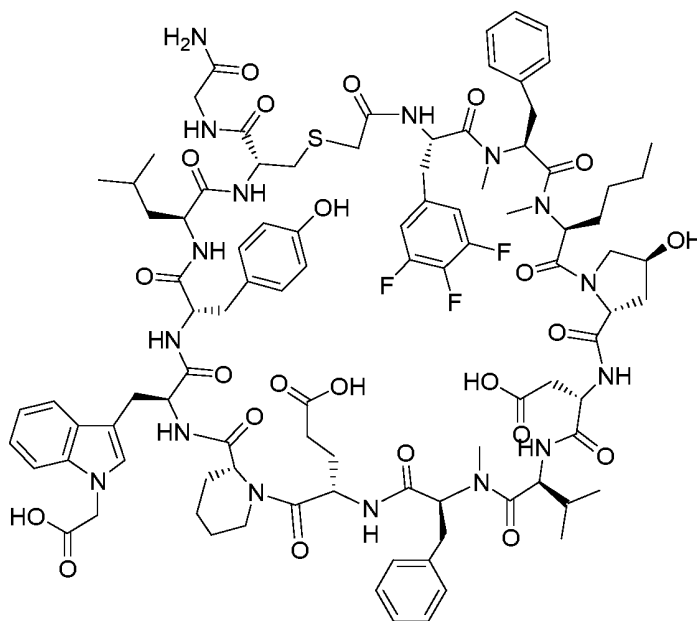
Получение соединения согласно примеру 10585



Соединение согласно примеру 10585

Соединение согласно примеру 10585 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,48 мин; ESI-MS(+) m/z 972,3 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 972,5 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 971,9202 (M+2H); Обнаружено: 971,9183 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10586



Соединение согласно примеру 10586

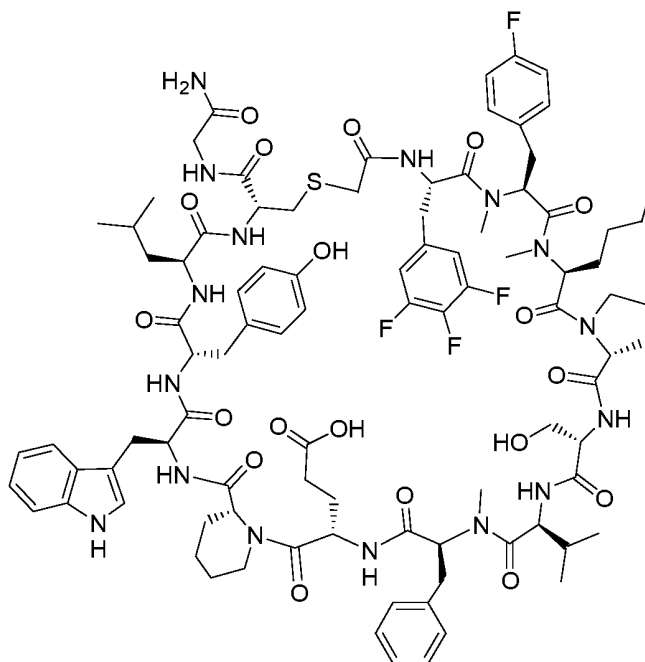
Соединение согласно примеру 10586 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 28,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 978,7 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 978,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 978,4304 (M+2H); Обнаружено: 978,4291 (M+2H).

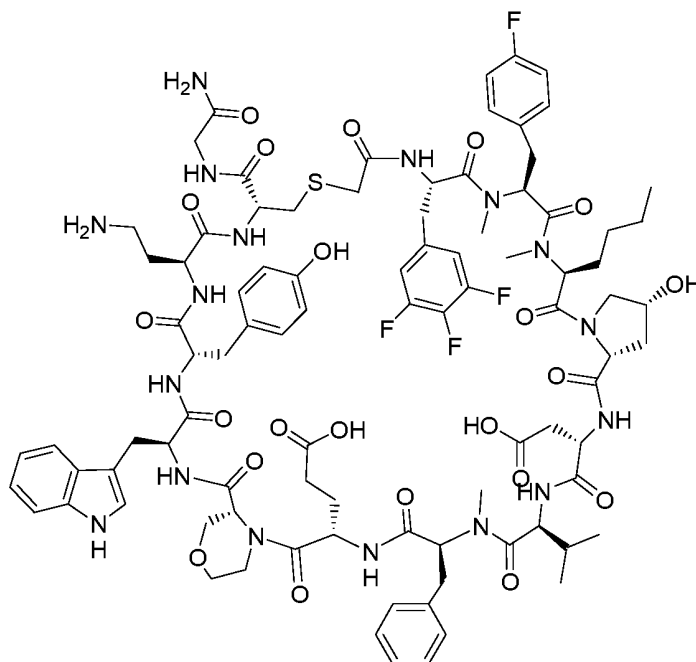
Получение соединения согласно примеру 10587



Соединение согласно примеру 10587

Соединение согласно примеру 10587 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,98 мин; ESI-MS(+) m/z 936,4 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,46 мин; ESI-MS(+) m/z 936,4 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,4281 (M+2H) Обнаружено: 936,4261 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10588



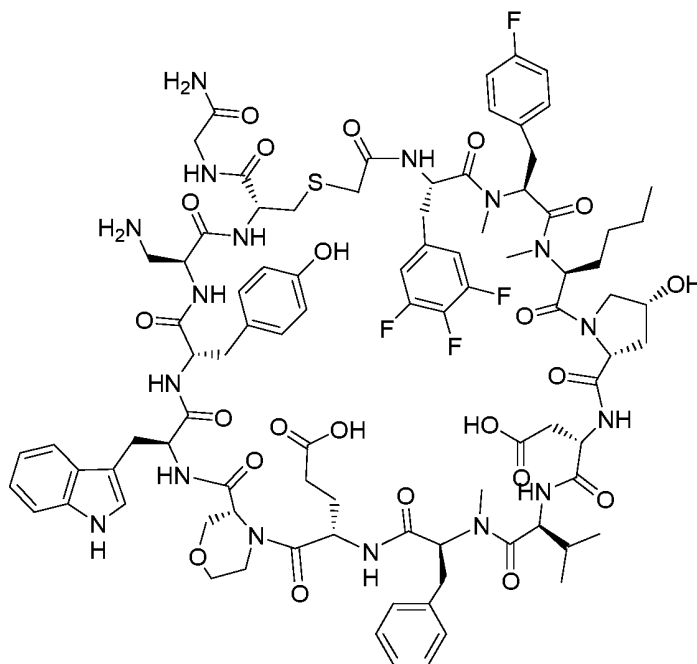
Соединение согласно примеру 10588

Соединение согласно примеру 10588 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,98 мин; ESI-MS(-) m/z 949,9 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 951,9 (M+2H).

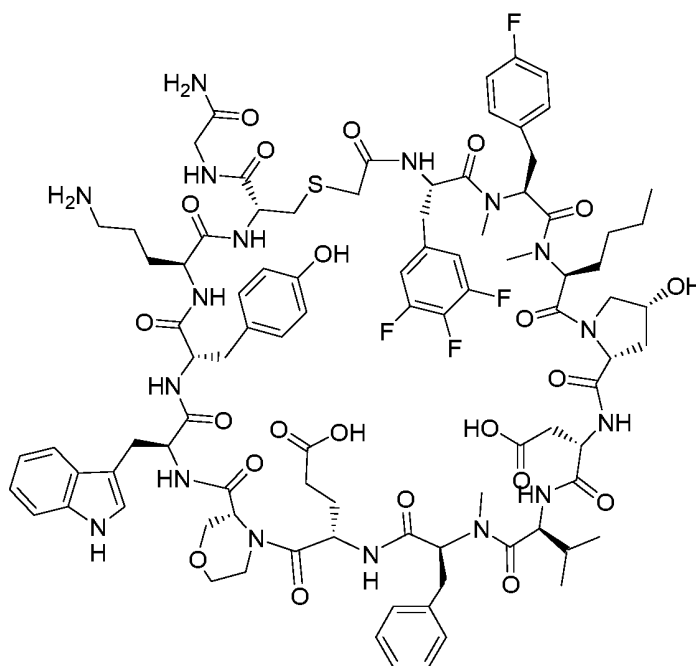
Получение соединения согласно примеру 10589



Соединение согласно примеру 10589

Соединение согласно примеру 10589 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 6,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 944,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 944,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10590



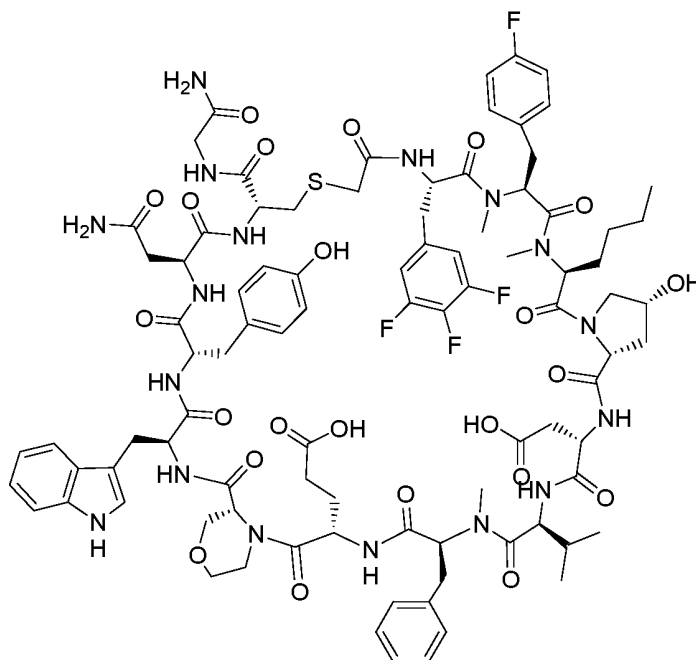
Соединение согласно примеру 10590

Соединение согласно примеру 10590 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 12,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 959,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 958,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10591



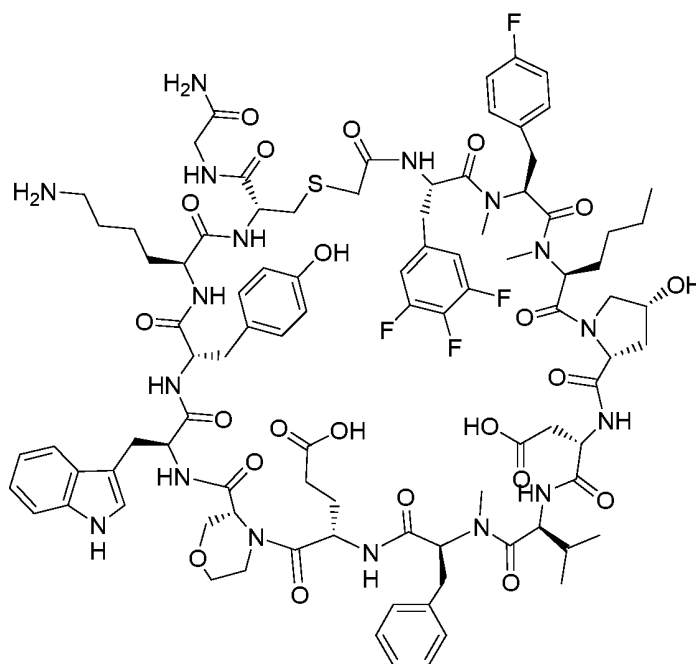
Соединение согласно примеру 10591

Соединение согласно примеру 10591 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 8,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,71 мин; ESI-MS(-) m/z 957,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(-) m/z 957,5 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 10592



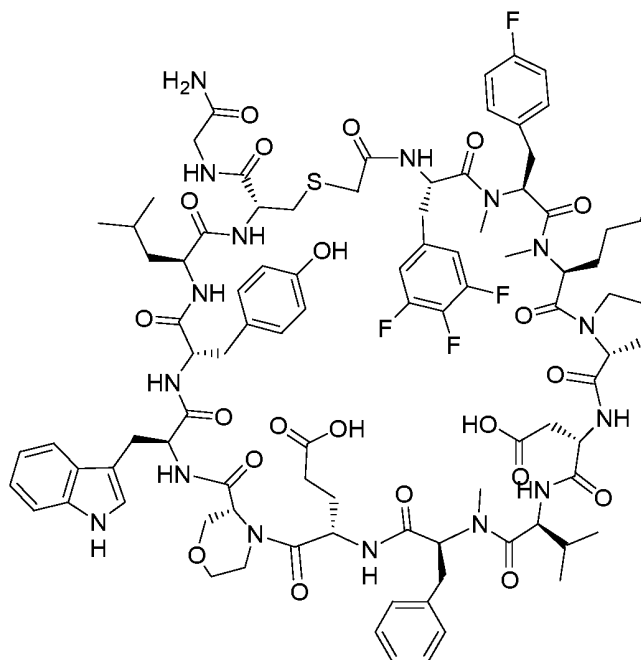
Соединение согласно примеру 10592

Соединение согласно примеру 10592 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(+) m/z 966,3 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 966,2 (M+2H).

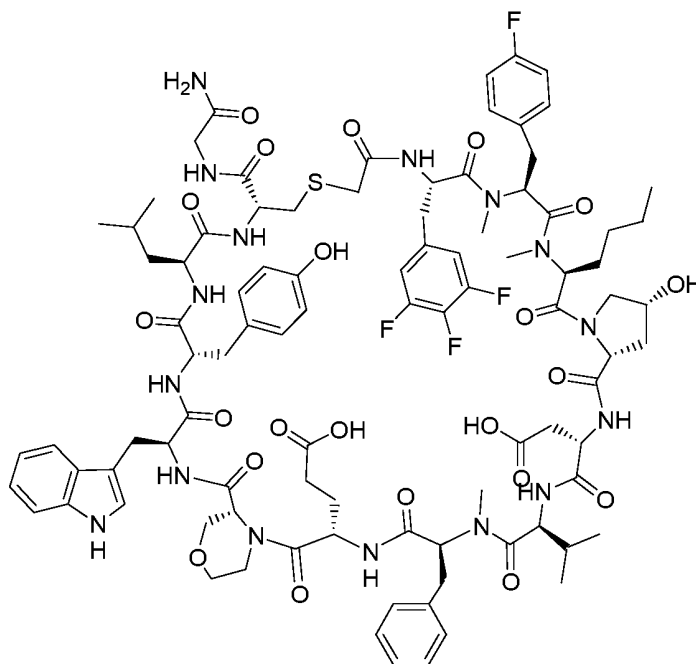
Получение соединения согласно примеру 10593



Соединение согласно примеру 10593

Соединение согласно примеру 10593 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(-) m/z 949,5 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 952,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10594



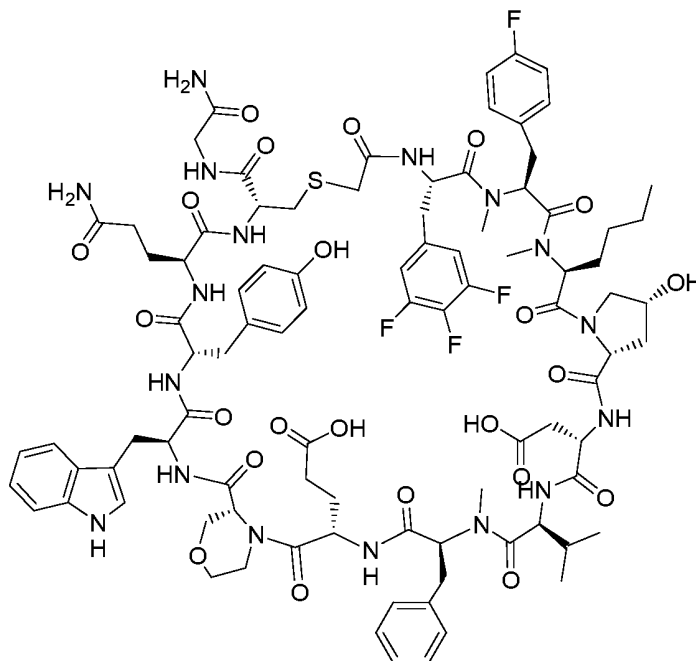
Соединение согласно примеру 10594

Соединение согласно примеру 10594 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-65% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 958,9 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,3 мин; ESI-MS(+) m/z 958,9 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10595



Соединение согласно примеру 10595

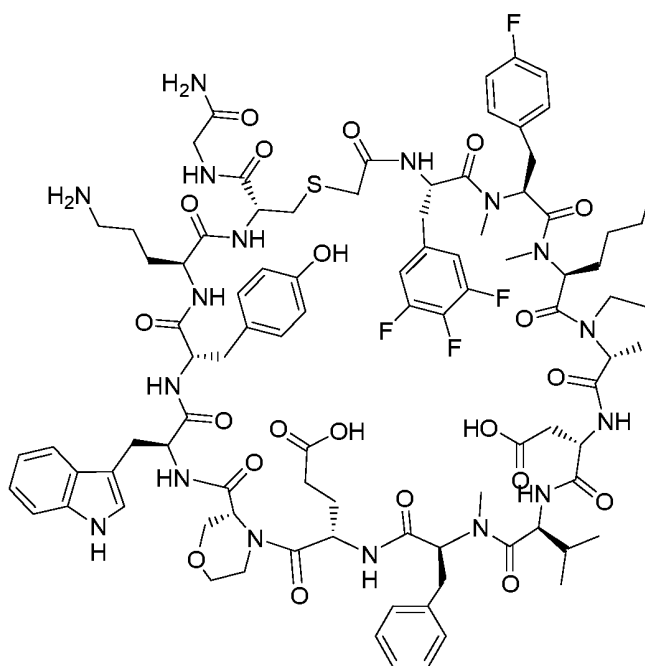
Соединение согласно примеру 10595 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 6,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(+) m/z 966,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 966,0 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10596



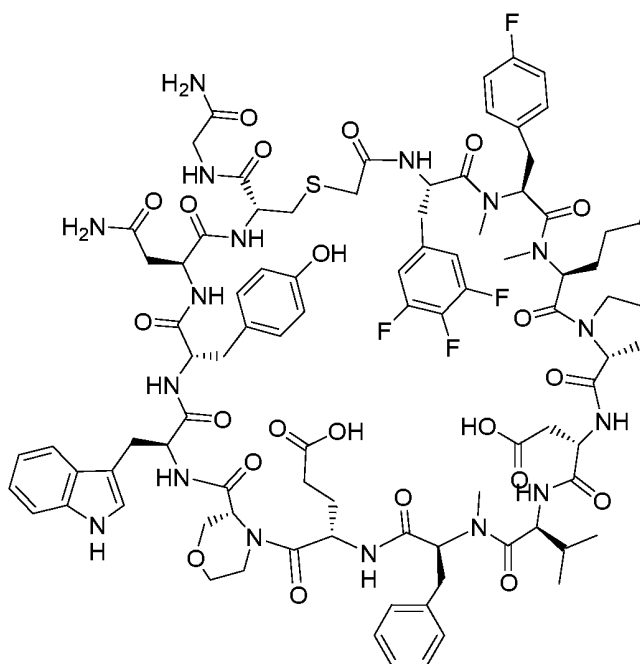
Соединение согласно примеру 10596

Соединение согласно примеру 10596 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(-) m/z 951,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 952,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10597

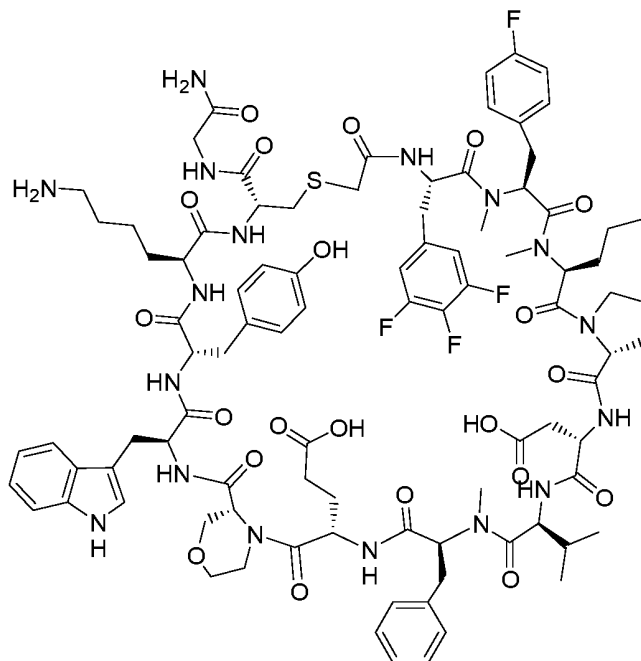


Соединение согласно примеру 10597

Соединение согласно примеру 10597 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 19,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(-) m/z 950,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,93 мин; ESI-MS(+) m/z 952,2 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10598



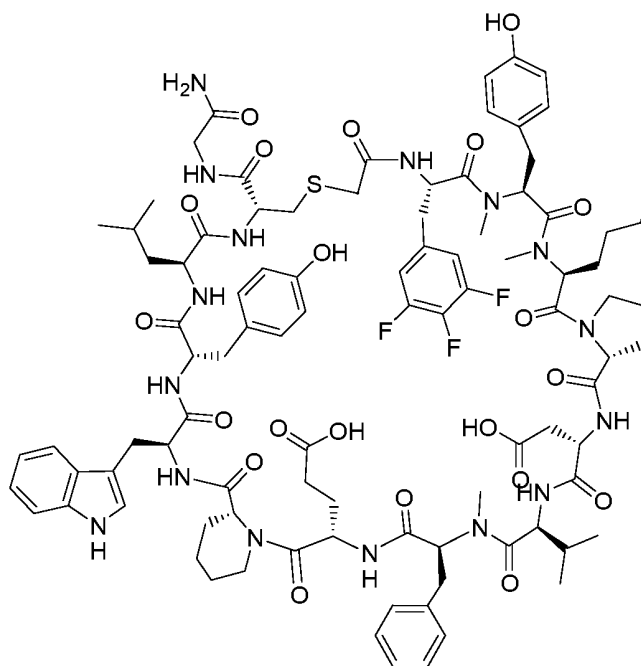
Соединение согласно примеру 10598

Соединение согласно примеру 10598 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-100% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 24,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 959,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 959,7 (M+2H).

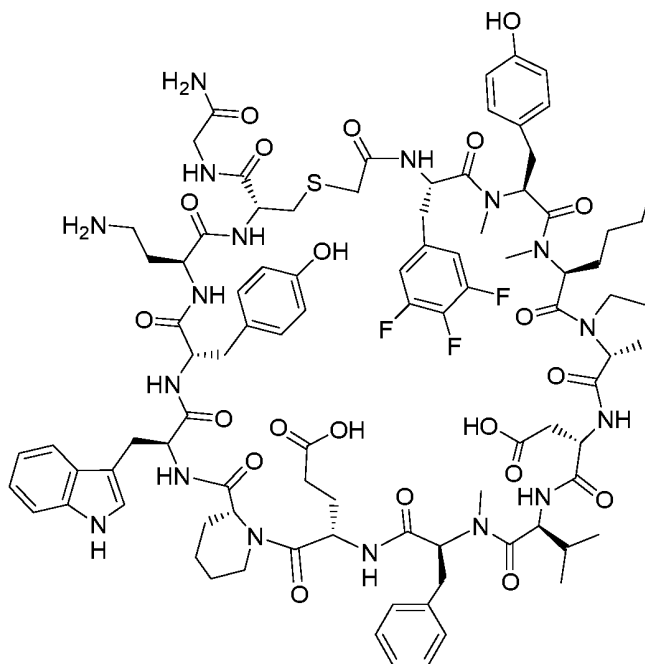
Получение соединения согласно примеру 10599



Соединение согласно примеру 10599

Соединение согласно примеру 10599 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 34,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,77 мин; ESI-MS(-) m/z 948,0 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 949,6 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10600



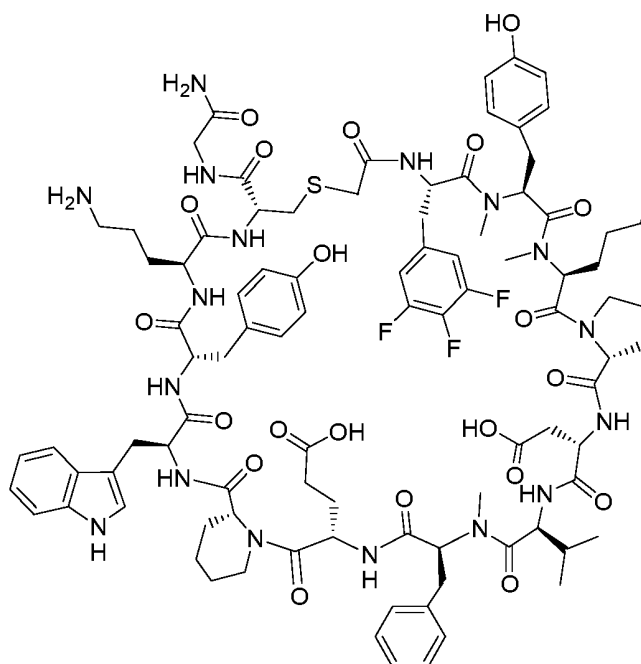
Соединение согласно примеру 10600

Соединение согласно примеру 10600 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(-) m/z 942,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 943,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10601



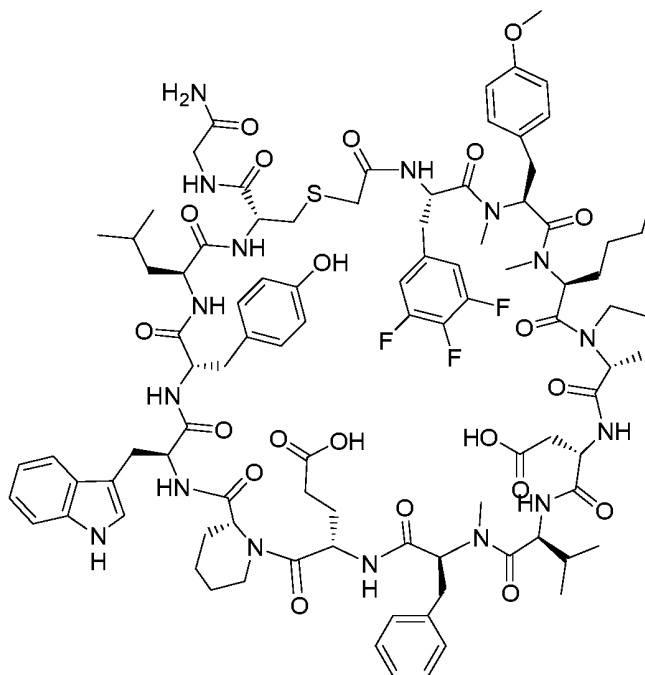
Соединение согласно примеру 10601

Соединение согласно примеру 10601 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,67 мин; ESI-MS(+) m/z 950,8 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).

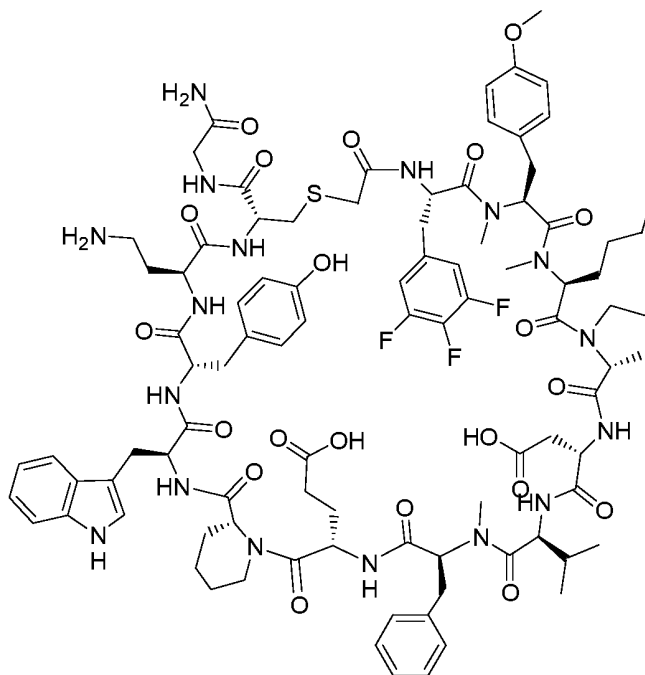
Получение соединения согласно примеру 10602



Соединение согласно примеру 10602

Соединение согласно примеру 10602 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 26,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,18 мин; ESI-MS(-) m/z 955,6 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 956,9 (M+2H).

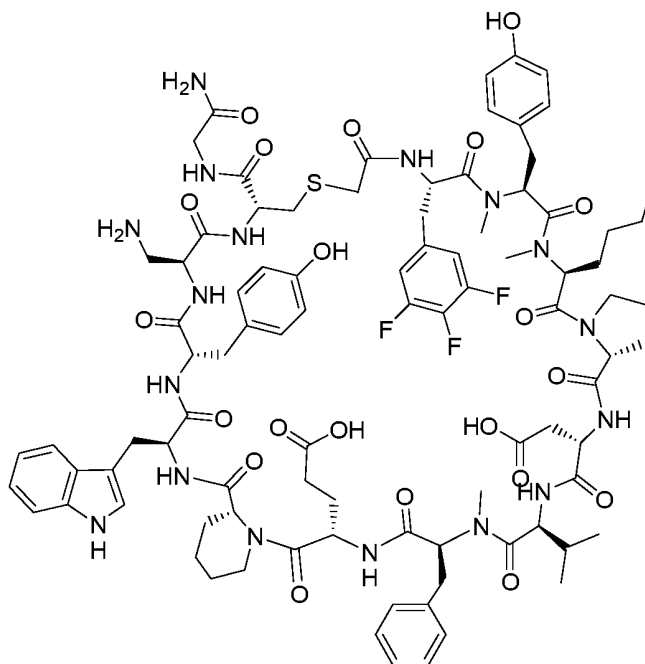
Получение соединения согласно примеру 10603



Соединение согласно примеру 10603

Соединение согласно примеру 10603 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 31,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 950,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 949,9 (M+2H).

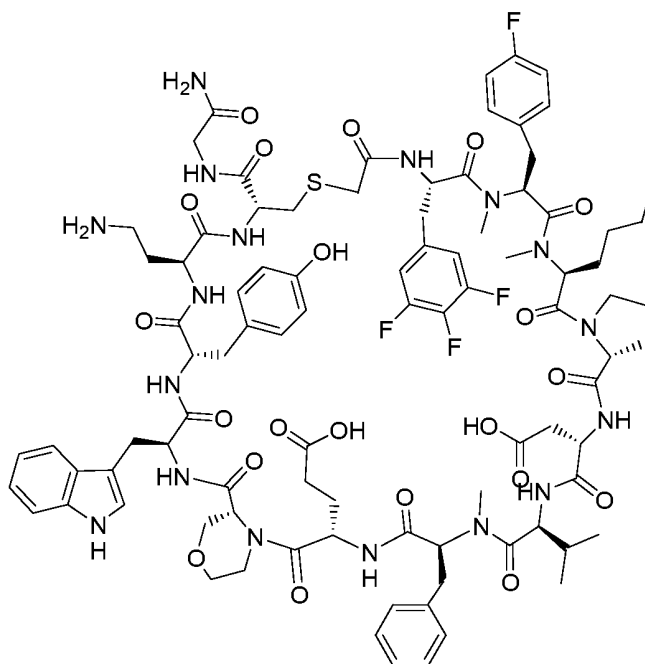
Получение соединения согласно примеру 10604



Соединение согласно примеру 10604

Соединение согласно примеру 10604 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 94%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(-) m/z 934,5 (M-2H).
Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,95 мин; ESI-MS(+) m/z 936,7 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10605



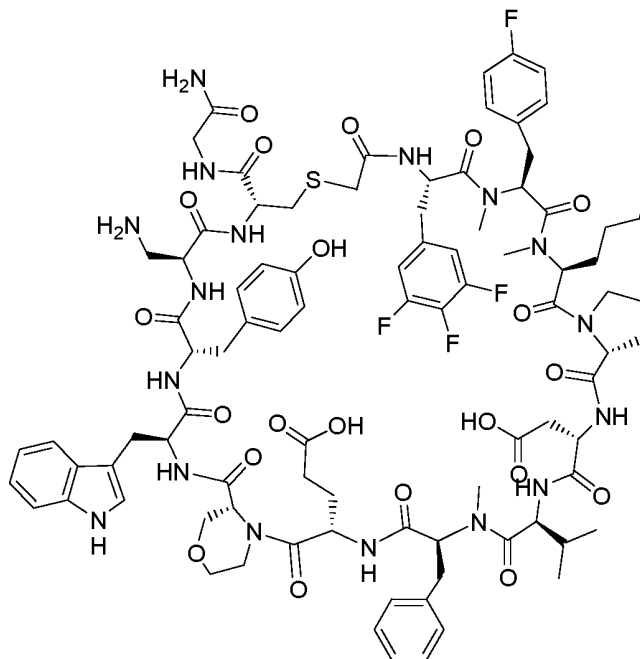
Соединение согласно примеру 10605

Соединение согласно примеру 10605 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 15 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,80 мин; ESI-MS(-) m/z 943,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 945,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10606



Соединение согласно примеру 10606

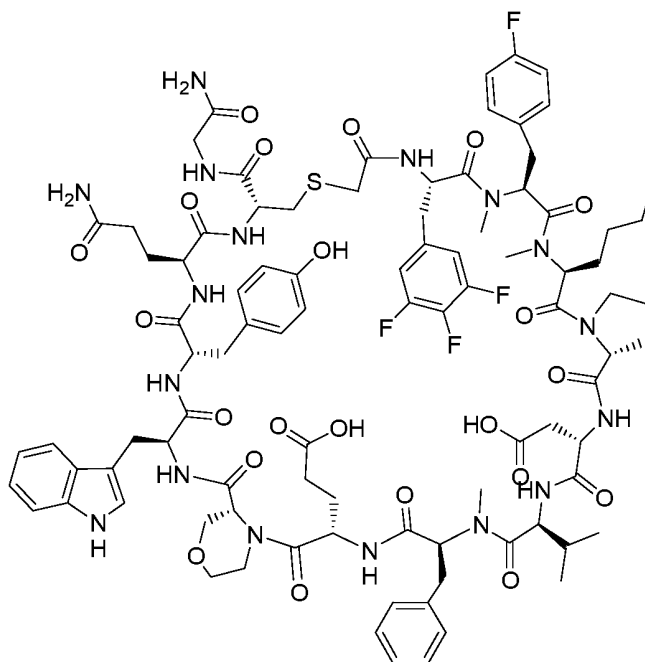
Соединение согласно примеру 10606 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 30-70% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на

центрифуге. Выход продукта составлял 11,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 938,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,94 мин; ESI-MS(+) m/z 938,5 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10607



Соединение согласно примеру 10607

Соединение согласно примеру 10607 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил :

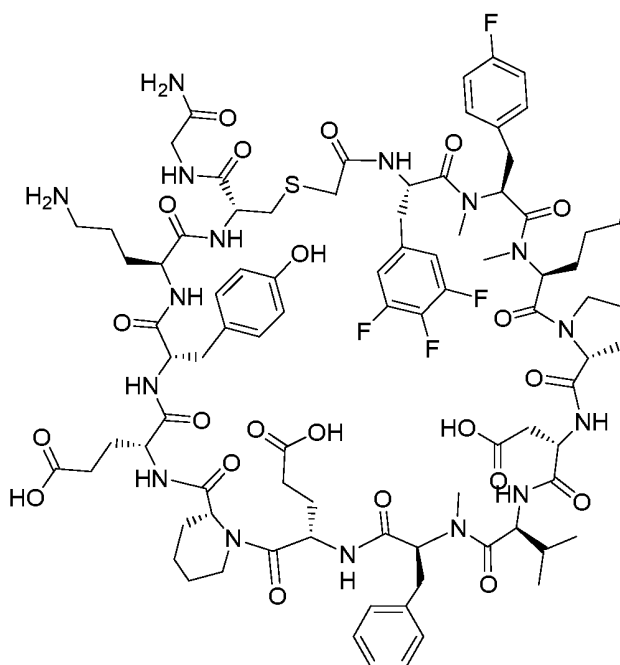
вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 3,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 959,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 959,3 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,9024 (M+2H); Обнаружено: 958,9002 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10608



Соединение согласно примеру 10608

Соединение согласно примеру 10608 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5

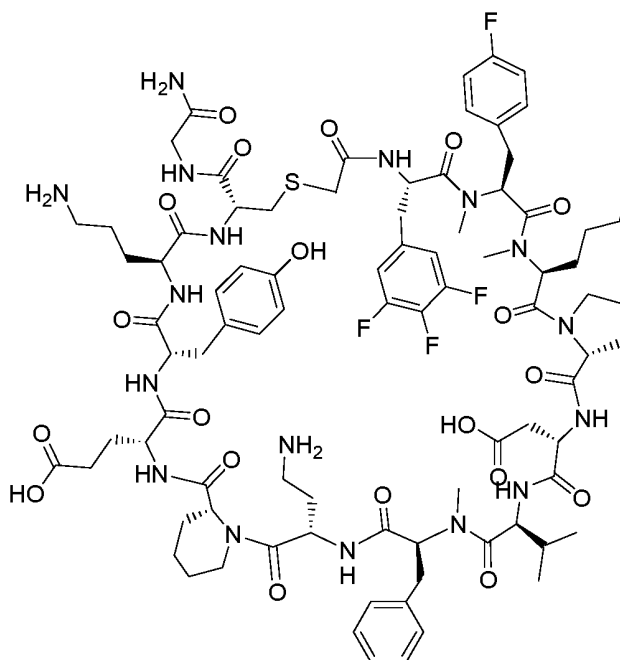
минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(-) m/z 920,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,10 мин; ESI-MS(+) m/z 922,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 922,4048 (M+2H); Обнаружено: 922,4025 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10609



Соединение согласно примеру 10609

Соединение согласно примеру 10609 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой

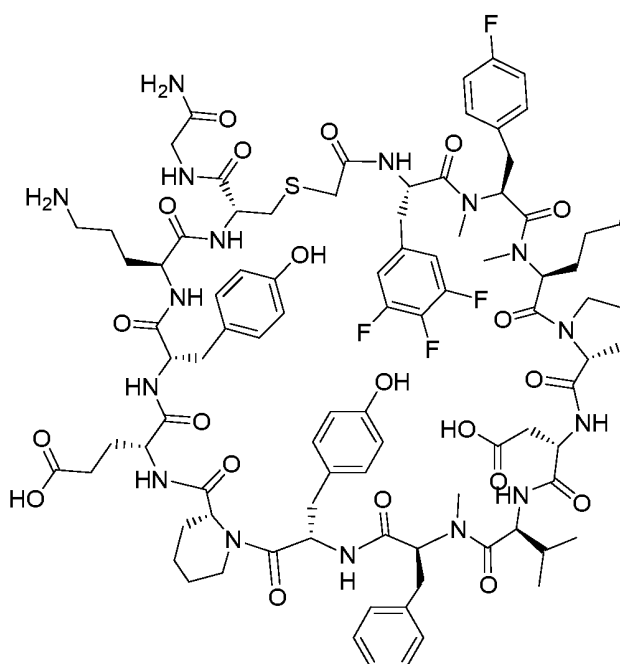
продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 908,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,06 мин; ESI-MS(+) m/z 908,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 907,9153 (M+2H); Обнаружено: 907,9127 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10610



Соединение согласно примеру 10610

Соединение согласно примеру 10610 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 5-45% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

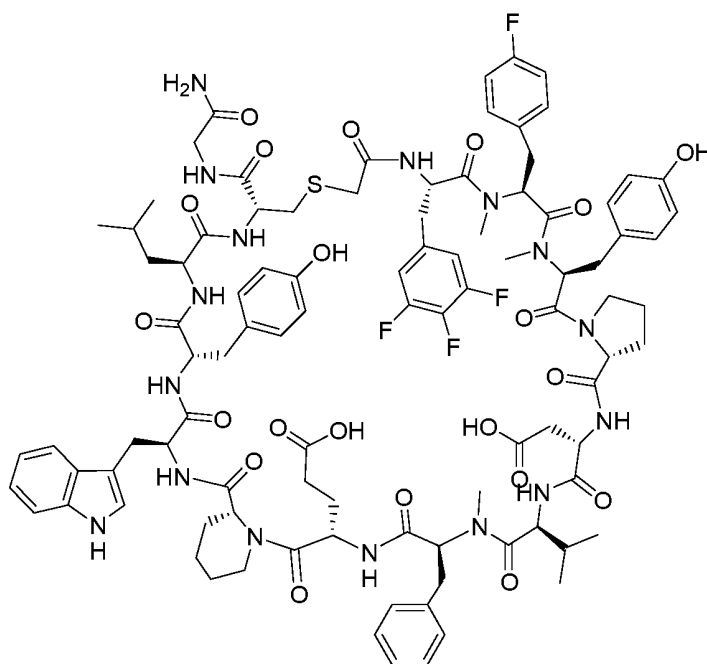
составлял 26,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(-) m/z 937,4 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,25 мин; ESI-MS(-) m/z 936,5 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 939,4152 (M+2H); Обнаружено: 939,4132 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10611



Соединение согласно примеру 10611

Соединение согласно примеру 10611 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта

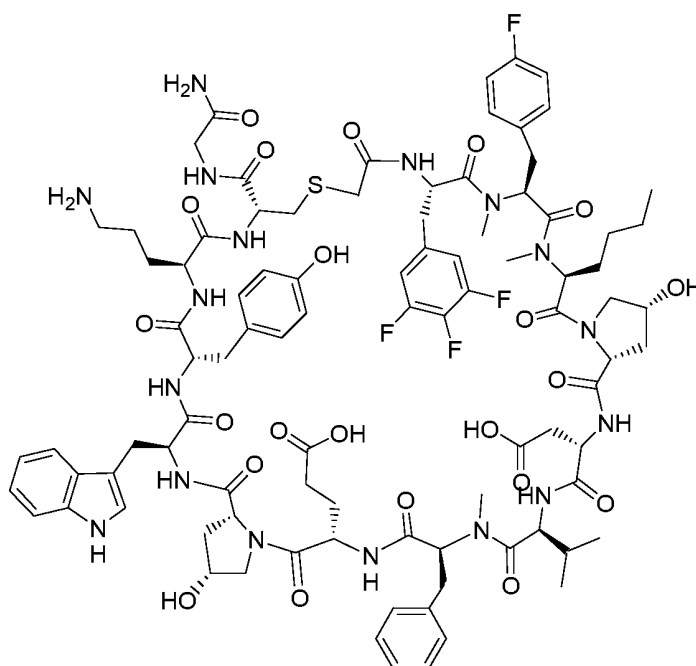
составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,40 мин; ESI-MS(-) m/z 973,4 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,64 мин; ESI-MS(+) m/z 975,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 975,4152 (M+2H); Обнаружено: 975,4136 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10612



Соединение согласно примеру 10612

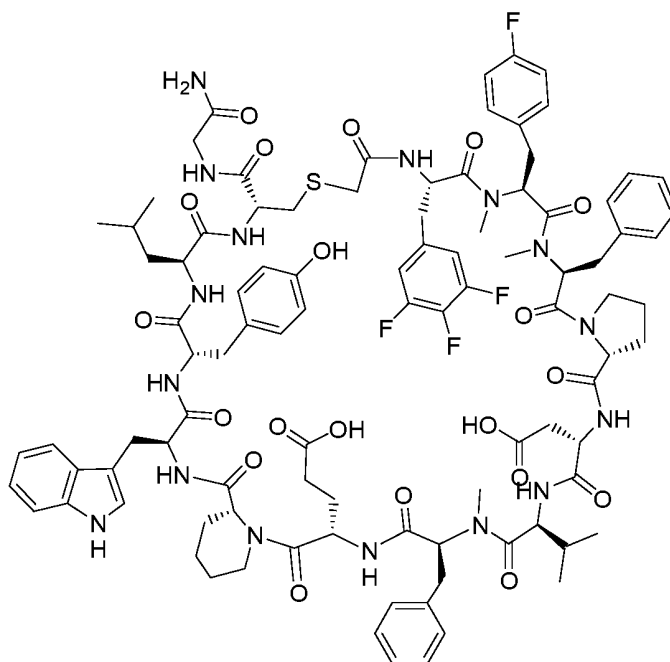
Соединение согласно примеру 10612 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 11,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 945,4 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,20 мин; ESI-MS(+) m/z 945,7 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 945,4208 (M+2H); Обнаружено: 945,4181 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10614



Соединение согласно примеру 10614

Соединение согласно примеру 10614 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Вещество далее очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10

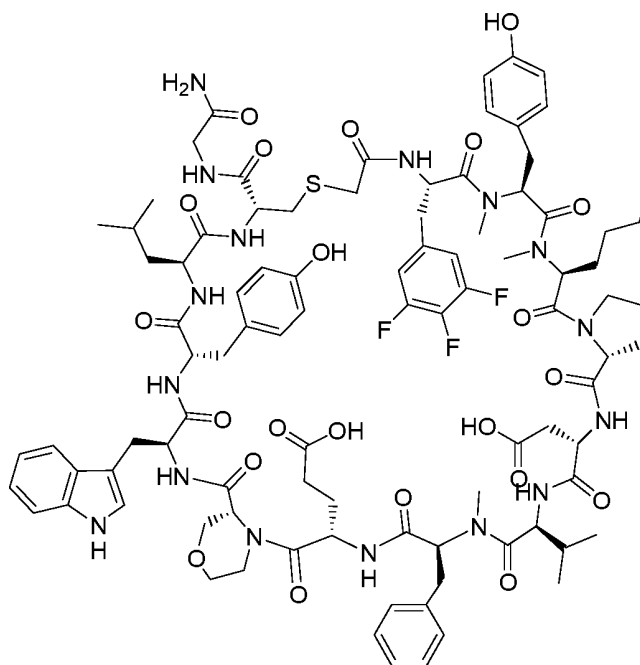
мМ ацетата аммония; градиент: 40-80% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 16,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 965,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 967,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 967,4177 (M+2H); Обнаружено: 967,4156 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10615



Соединение согласно примеру 10615

Соединение согласно примеру 10615 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой

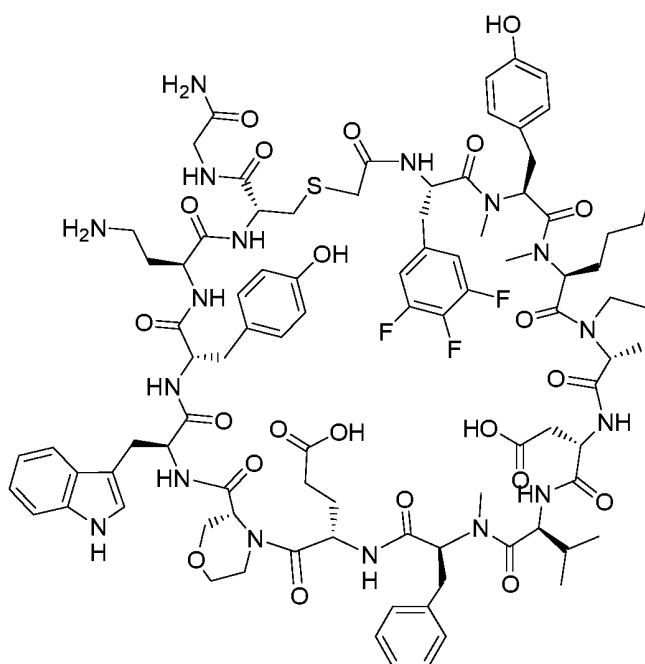
продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 21,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,72 мин; ESI-MS(-) m/z 948,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,88 мин; ESI-MS(-) m/z 948,0 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4173 (M+2H); Обнаружено: 950,4165 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10616



Соединение согласно примеру 10616

Соединение согласно примеру 10616 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт,

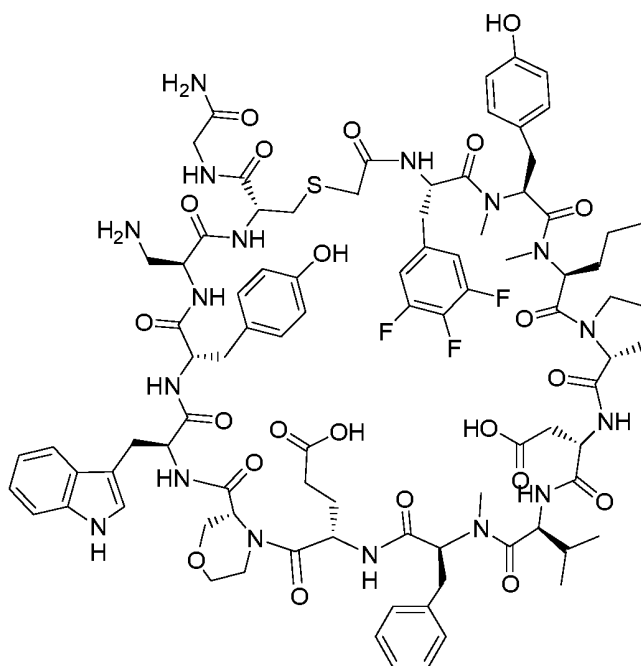
объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,74 мин; ESI-MS(-) m/z 942,0 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,99 мин; ESI-MS(-) m/z 942,0 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9071 (M+2H); Обнаружено: 943,9057 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10617

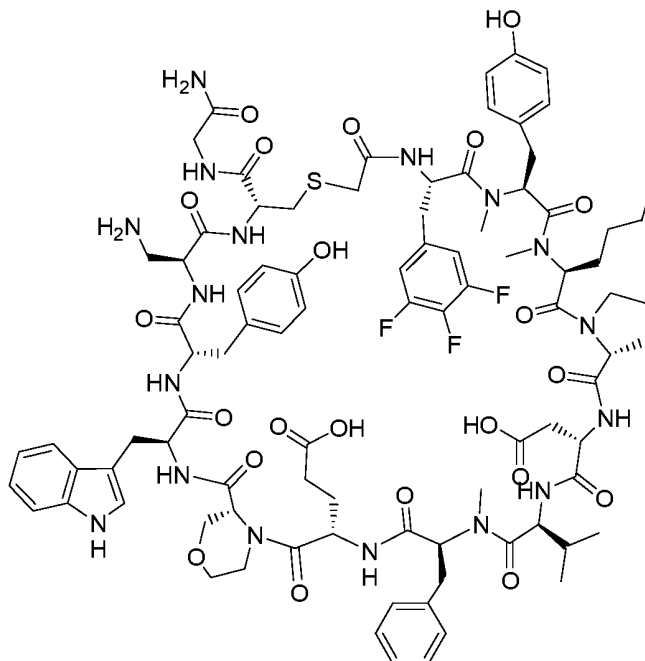


Соединение согласно примеру 10617

Соединение согласно примеру 10617 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 18,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,78 мин; ESI-MS(-) m/z 934,4 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 10618



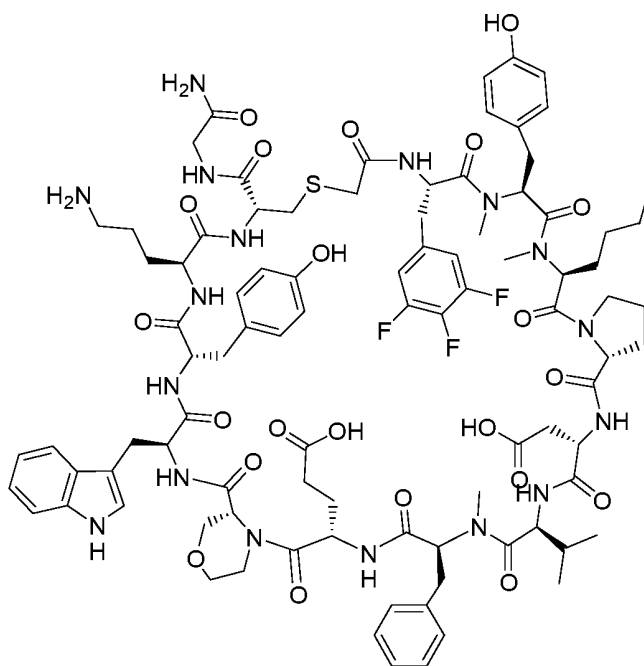
Соединение согласно примеру 10618

Соединение согласно примеру 10618 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 37,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 951,2 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 950,4 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10619



Соединение согласно примеру 10619

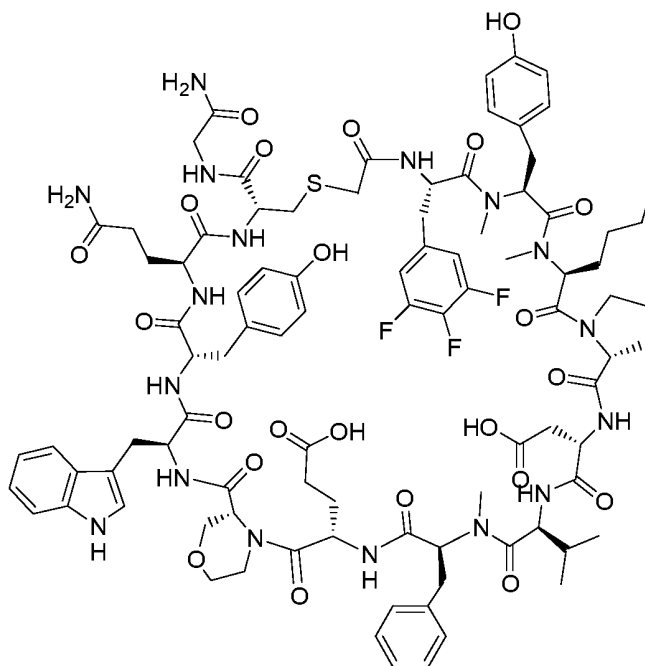
Соединение согласно примеру 10619 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,65 мин; ESI-MS(-) m/z 955,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 957,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,9046 (M+2H); Обнаружено: 957,9030 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10620



Соединение согласно примеру 10620

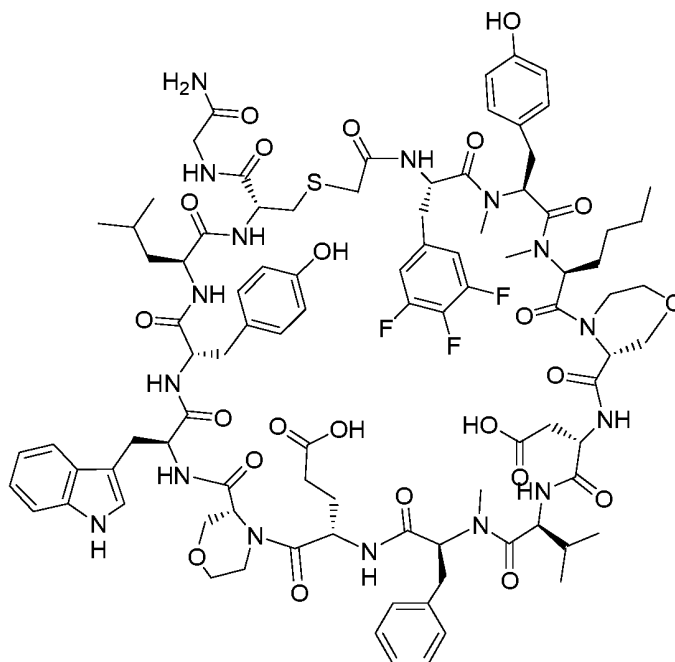
Соединение согласно примеру 10620 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,68 мин; ESI-MS(-) m/z 656,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,73 мин; ESI-MS(-) m/z 955,9 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,4148 (M+2H); Обнаружено: 958,4128 (M+2H).

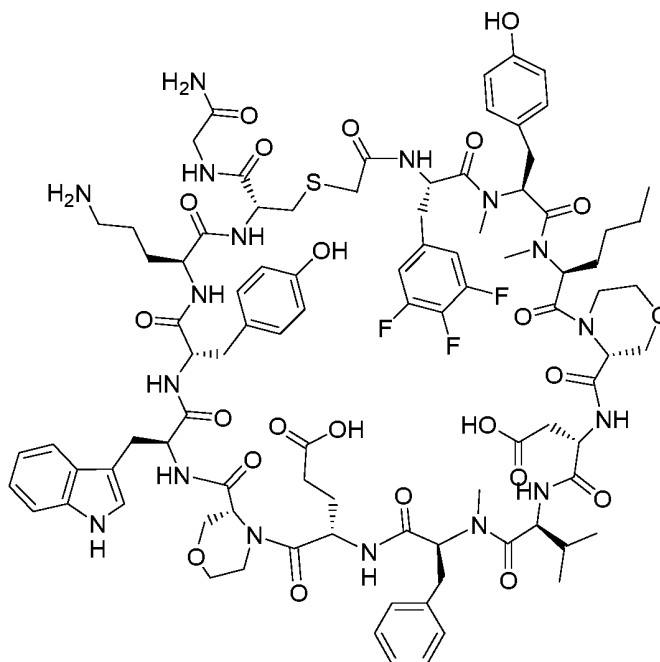
Получение соединения согласно примеру 10621



Соединение согласно примеру 10621

Соединение согласно примеру 10621 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,62 мин; ESI-MS(-) m/z 957,6 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 958,7 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,9124 (M+2H); Обнаружено: 958,9115 (M+2H).

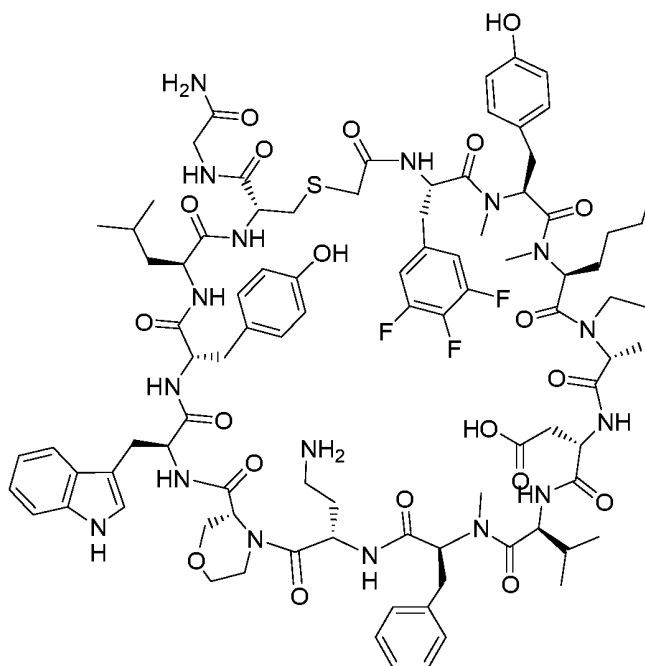
Получение соединения согласно примеру 10622



Соединение согласно примеру 10622

Соединение согласно примеру 10622 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 936,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,11 мин; ESI-MS(-) m/z 933,5 (M-2H).

Получение соединения согласно примеру 10623



Соединение согласно примеру 10623

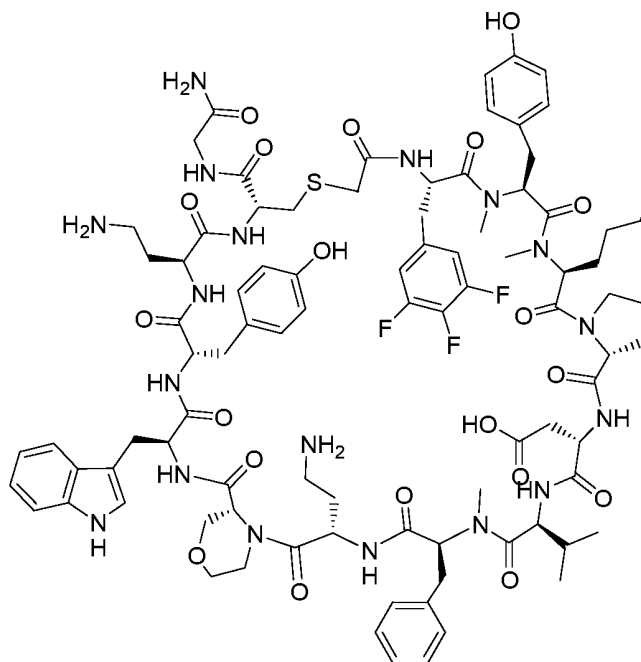
Соединение согласно примеру 10623 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 39,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,90 мин; ESI-MS(+) m/z 930,0 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,11 мин; ESI-MS(-) m/z 927,0 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 929,4177 (M+2H); Обнаружено: 929,4155 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10624

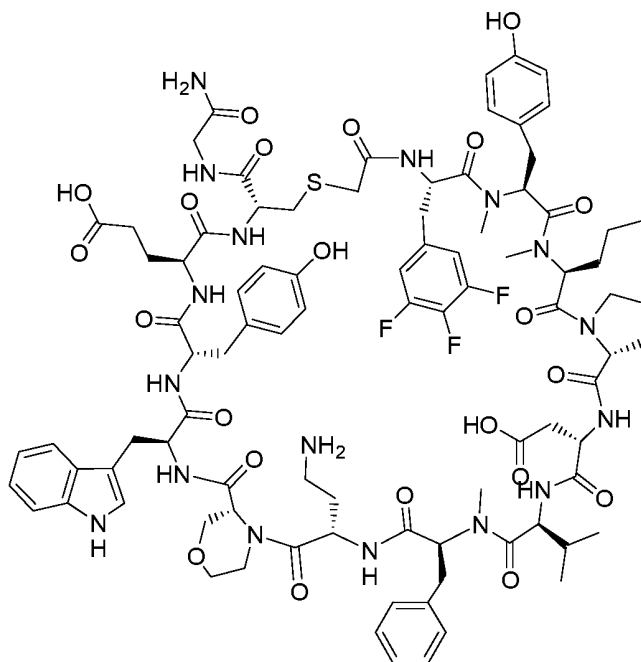


Соединение согласно примеру 10624

Соединение согласно примеру 10624 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 27,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%. Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,98 мин; ESI-MS(+) m/z 943,4 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 943,9071 (M+2H) Обнаружено: 943,9056 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10625



Соединение согласно примеру 10625

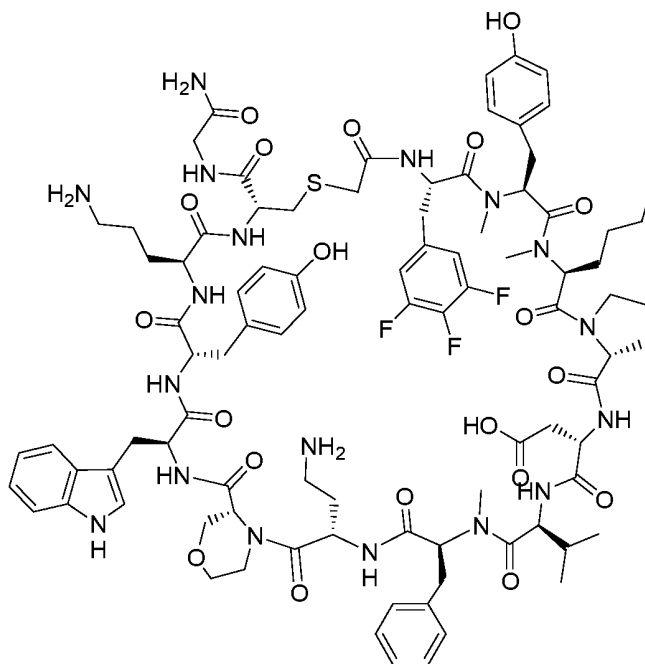
Соединение согласно примеру 10625 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 30,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 936,5 (M+2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,11 мин; ESI-MS(+) m/z 935,9 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 936,4255 (M+2H); Обнаружено: 936,4238 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10626



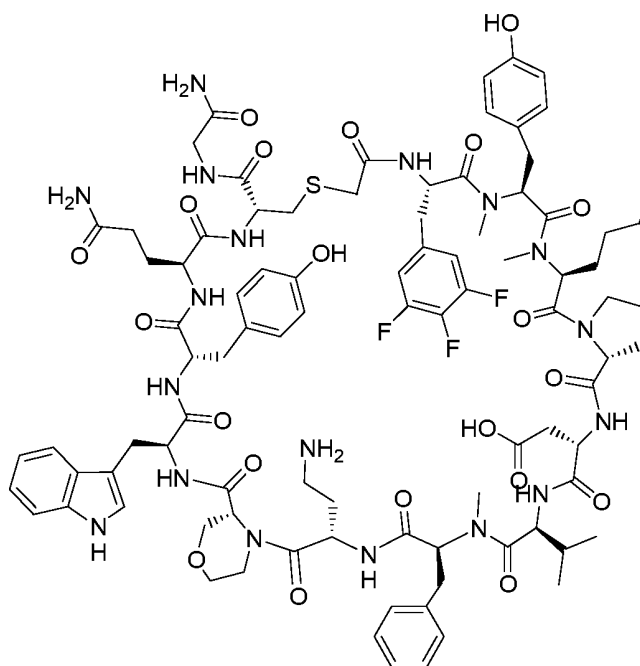
Соединение согласно примеру 10626

Соединение согласно примеру 10626 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 20-60% В в течение 20 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 4,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,82 мин; ESI-MS(-) m/z 942,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 943,6 (M+2H).

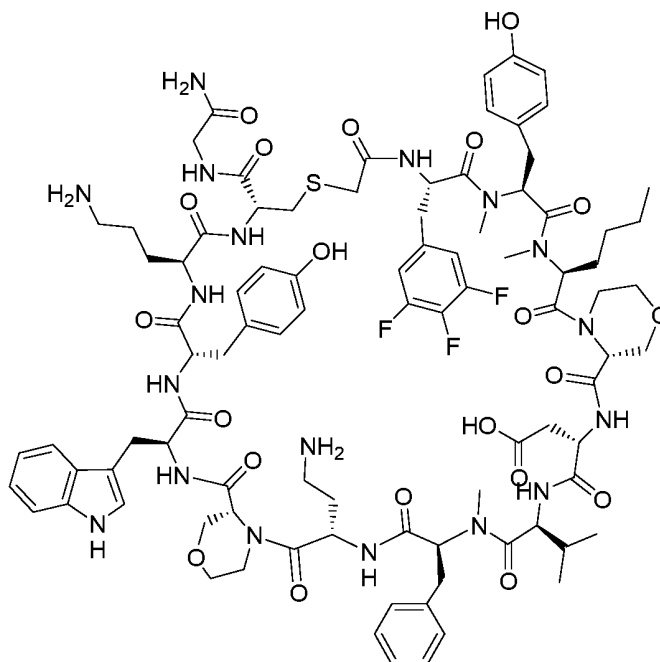
Получение соединения согласно примеру 10627



Соединение согласно примеру 10627

Соединение согласно примеру 10627 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 97%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,79 мин; ESI-MS(+) m/z 944,9 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 3,04 мин; ESI-MS(+) m/z 944,1 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 944,4230 (M+2H); Обнаружено: 944,4208 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10628



Соединение согласно примеру 10628

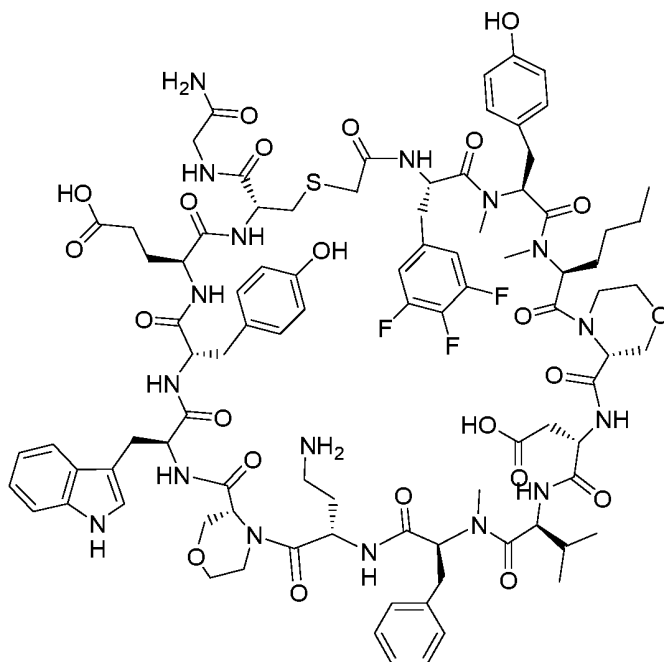
Соединение согласно примеру 10628 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,70 мин; ESI-MS(-) m/z 950,8 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 951,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 951,9046 (M+2H); Обнаружено: 951,9030 (M+2H).

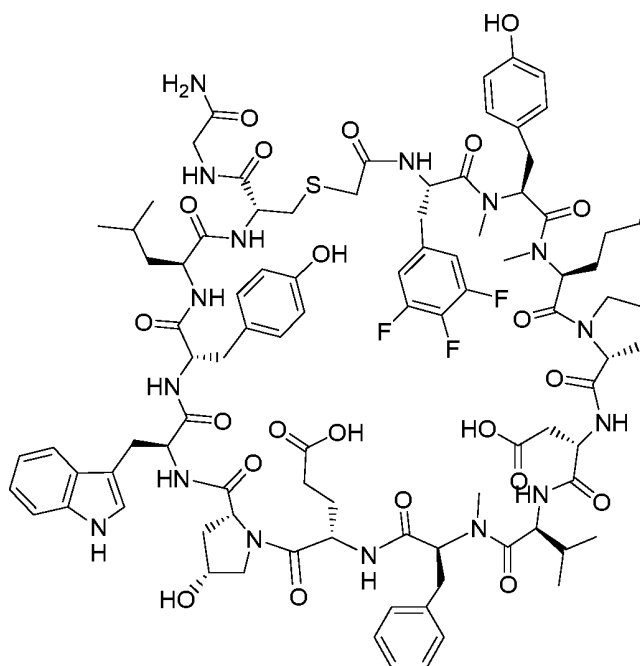
Получение соединения согласно примеру 10629



Соединение согласно примеру 10629

Соединение согласно примеру 10629 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 14,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 950,0 (M+2H).
 Условие С проведения анализа: время удерживания = 1,86 мин; ESI-MS(+) m/z 950,7 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,4173 (M+2H); Обнаружено: 950,4166 (M+2H).

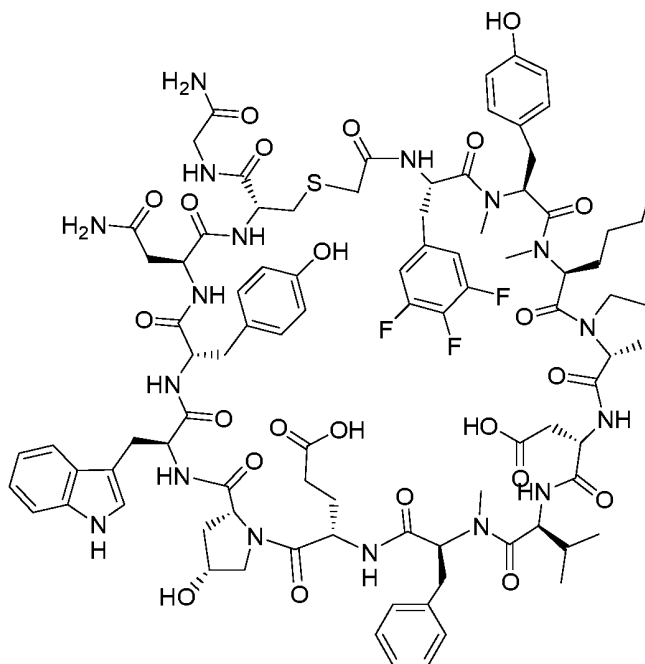
Получение соединения согласно примеру 10630



Соединение согласно примеру 10630

Соединение согласно примеру 10630 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 36,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(-) m/z 949,0 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 950,6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,8968 (M+2H); Обнаружено: 950,8961 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10631



Соединение согласно примеру 10631

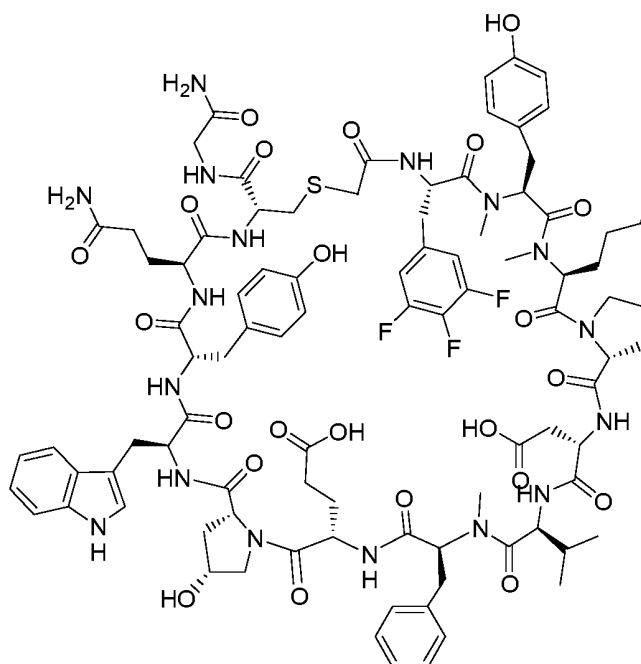
Соединение согласно примеру 10631 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 23,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,57 мин; ESI-MS(-) m/z 955,9 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,79 мин; ESI-MS(-) m/z 956,1 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 957,9046 (M+2H); Обнаружено: 957,9032 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10632



Соединение согласно примеру 10632

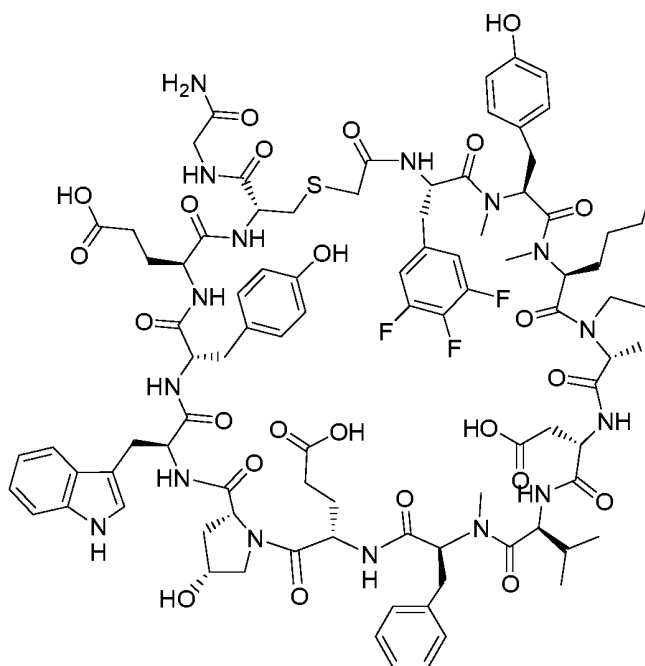
Соединение согласно примеру 10632 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 20,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,64 мин; ESI-MS(-) m/z 949,2 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,89 мин; ESI-MS(-) m/z 948,4 (M-2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 950,9157 (M+2H); Обнаружено: 950,9138 (M+2H).

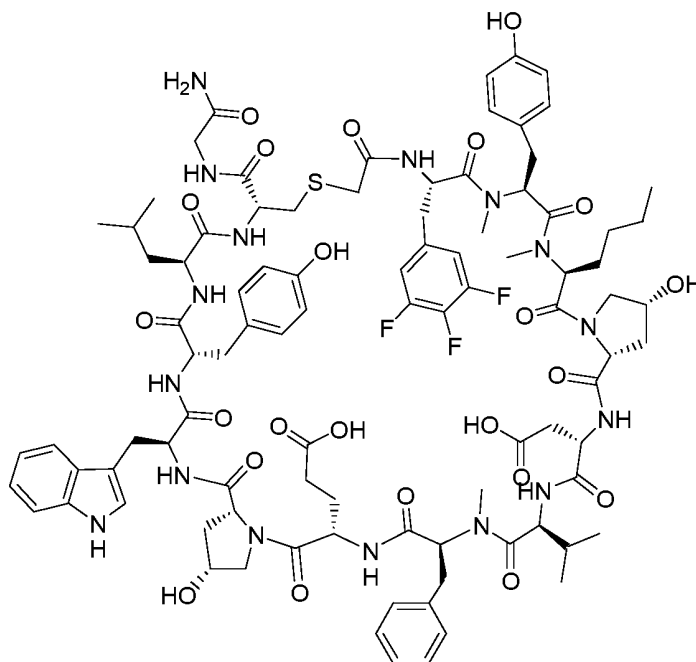
Получение соединения согласно примеру 10633



Соединение согласно примеру 10634

Соединение согласно примеру 10634 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 32,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 100%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,61 мин; ESI-MS(-) m/z 956,7 (M-2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 958,2 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,4148 (M+2H); Обнаружено: 958,4144 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10635



Соединение согласно примеру 10635

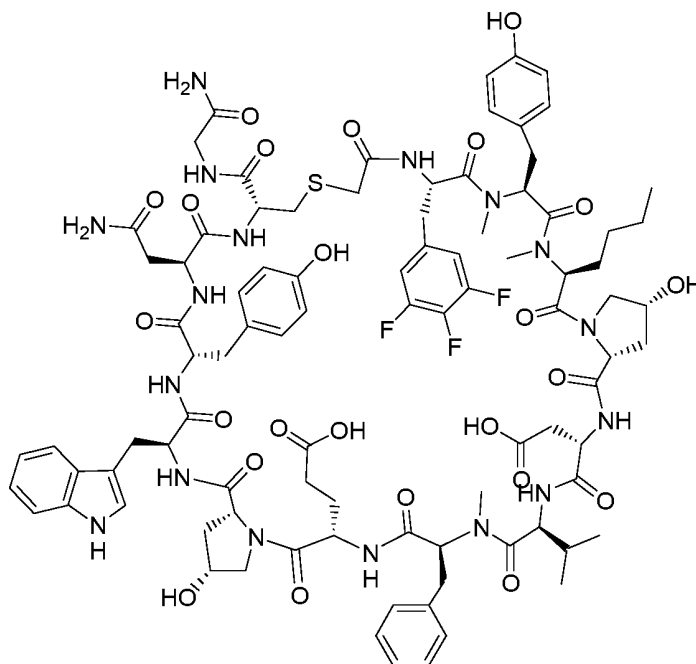
Соединение согласно примеру 10635 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 mM ацетата аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 25,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.

Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,53 мин; ESI-MS(-) m/z 956,6 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 959,5 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,8942 (M+2H); Обнаружено: 958,8936 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10636



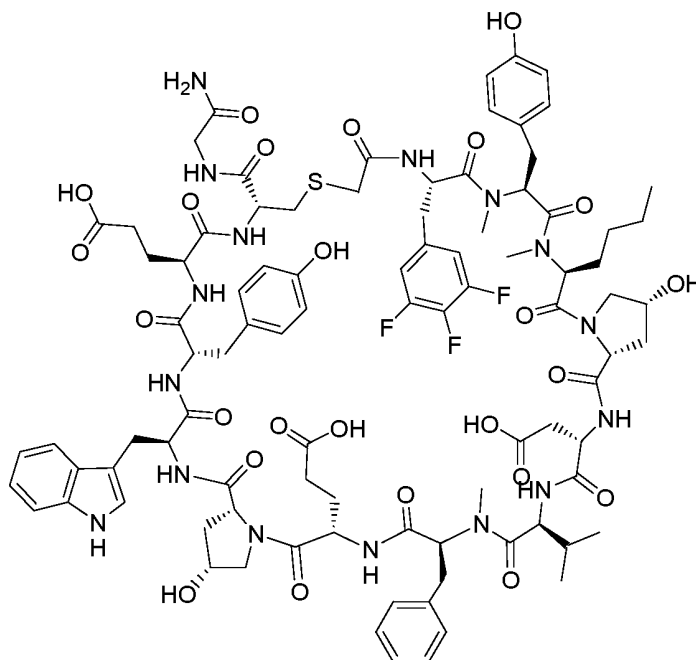
Соединение согласно примеру 10636

Соединение согласно примеру 10636 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 22,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(-) m/z 964,5 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,69 мин; ESI-MS(+) m/z 965,6 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 965,9020 (M+2H); Обнаружено: 965,9010 (M+2H).

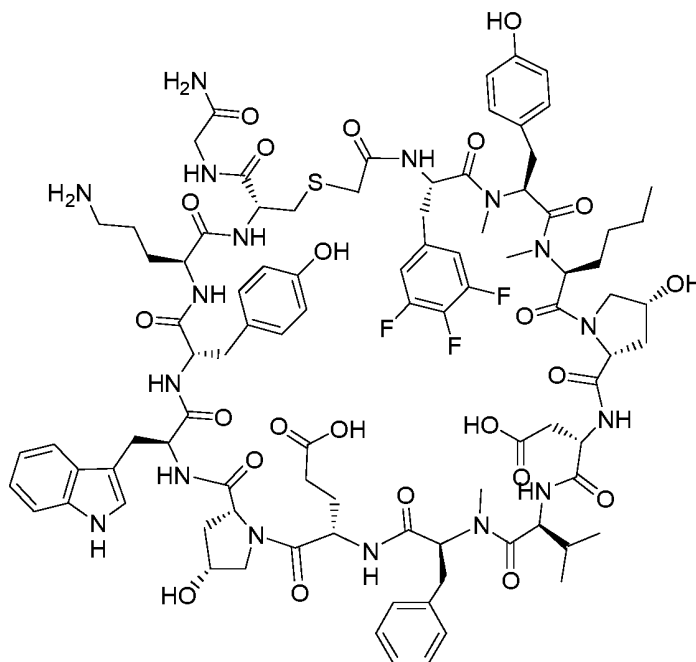
Получение соединения согласно примеру 10637



Соединение согласно примеру 10637

Соединение согласно примеру 10637 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 35,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98%.
 Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 966,5 (M+2H).
 Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 966,6 (M+2H).
 ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 966,3941 (M+2H); Обнаружено: 966,3934 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 10638



Соединение согласно примеру 10638

Соединение согласно примеру 10638 получали в соответствии со способом, изложенным в примере 10537. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: XBridge C18, 19 x 200 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 29,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 99%.
Условие А проведения анализа: время удерживания = 1,63 мин; ESI-MS(-) m/z 956,9 (M-2H).

Условие В проведения анализа: время удерживания = 2,81 мин; ESI-MS(-) m/z 956,5 (M-2H).

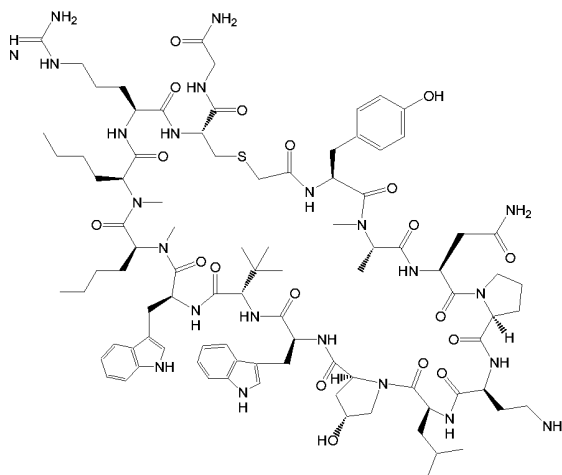
ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 958,9124 (M+2H); Обнаружено: 958,9121 (M+2H).

Условие XX проведения анализа:

Колонка: Waters Xbridge C18, 2,1 x 50 мм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; температура: 35 °С; градиент: 0-100% В в течение 8 минут, затем

выдерживание в течение 1 минут при 100% В; скорость элюции: 0,8 мл/мин; детекция: УФ при 220 нм.

Получение соединения согласно примеру 11001

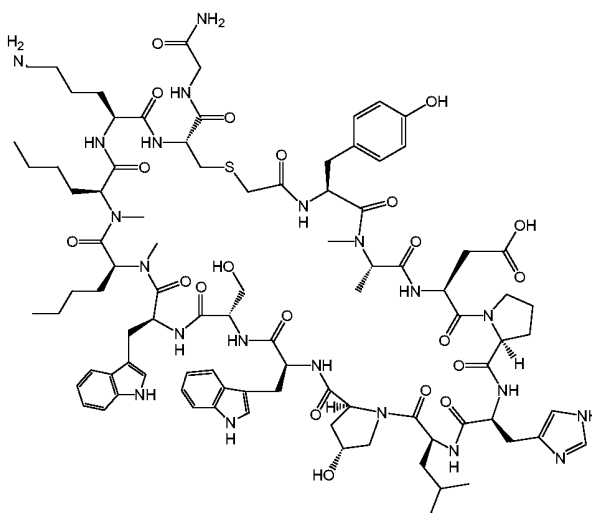


Молекулярная масса: 1899.26

Соединение согласно примеру 11001 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину В», «Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика В присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации». (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3,3-диметилбутановую кислоту использовали в «Методике присоединения аминокислот по выбору».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 98,2%. Условие XX проведения анализа: время удерживания = 4,66 мин; ESI-MS(+) m/z 949,52 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 11002



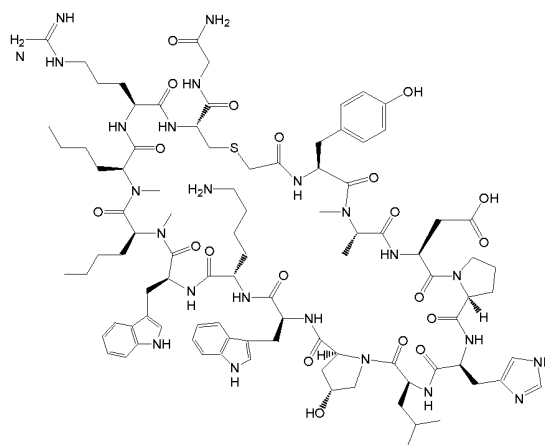
Молекулярная масса: 1883.18

Соединение согласно примеру 11002 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину В», «Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика В присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 38 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 93,6%.
Условие XX проведения анализа: время удерживания = 3,64 мин; ESI-MS(+) m/z 941,70 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 941,9691 (M+2H) Обнаружено: 941,9683 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 11003

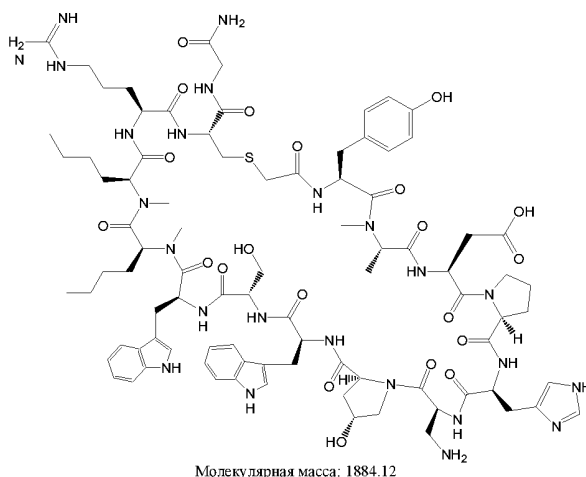


Соединение согласно примеру 11003 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину В», «Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика В присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 50 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 95,6%. Условие XX проведения анализа: время удерживания = 3,55 мин; ESI-MS(+) m/z 976,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 976,5036 (M+2H) Обнаружено: 976,5027 (M+2H).

Получение соединения согласно примеру 11004



Соединение согласно примеру 11004 получали в соответствии с общей последовательностью синтеза, описанной для получения соединения согласно примеру 0001, состоящей из следующих общих методик: «Способ Symphony A: Осуществление процесса набухания смолы», «Способ Symphony A: Методика стандартного присоединения», «Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину В», «Методика присоединения аминокислот по выбору», «Методика В присоединения хлоруксусной кислоты», «Способ С полного снятия защиты» и «Способ D циклизации».

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS с использованием следующих условий: колонка: Waters XBridge C18, 30 x 100 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил : вода с 10 мМ ацетата аммония; градиент: 15-55% В в течение 25 минут, затем выдерживание в течение 5 минут при 100% В; скорость элюции: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили методом упаривания на центрифуге. Выход продукта составлял 70 мг, а его расчетная чистота согласно данным LC/MS анализа составляла 96,5%.
Условие XX проведения анализа: время удерживания = 3,78 мин; ESI-MS(+) m/z 942,30 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: Рассчитано: 942,4541 (M+2H) Обнаружено: 942,4525 (M+2H).

Способы тестирования способности макроциклических пептидов конкурировать за связывание PD-1 с PD-L1 с использованием анализа связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF)

Способность макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению связываться с PD-L1 исследовали с использованием анализа связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1.

Способы

Анализы связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) растворимого PD-1 с растворимым PD-L1. Растворимый PD-1 и растворимый PD-L1 относятся к белкам с карбоксильными концевыми укорочениями, которые удаляют трансмембранные перекрывающиеся области и слиты с гетерологичными последовательностями, в частности, частью Fc последовательности G человеческого иммуноглобулина (Ig) или гексагистидиновым эпитопным тегом (His). Все исследования связывания проводили в буфере для анализа HTRF, состоящем из dPBS с добавлением 0,1% (масса/объем) бычьим сывороточным альбумином и 0,05% (об/об) Tween-20. Для анализа связывания PD-1-Ig/PD-L1-His ингибиторы предварительно инкубировали с PD-L1-His (конечная концентрация 10 нМ) в течение 15 мин в 4 мкл буфера для анализа, с последующим добавлением PD-1-Ig (конечная концентрация 20 нМ) в 1 мкл буфера для анализа и дальнейшей инкубацией в течение 15 мин. Использовали слитые белки PD-L1 либо от человека, яванских макаков, либо от мыши. Обнаружение HTRF достигали с использованием меченого криптатом европия моноклонального антитела к Ig (конечная концентрация 1 нМ) и меченого аллофикоцианином (APC) моноклонального антитела к His (конечная концентрация 20 нМ). Антитела разводили в буфере обнаружения HTRF и 5 мкл разливали на верхнюю часть реакции связывания. Реакционную смесь оставляли для уравнивания в течение 30 минут и сигнал (соотношение 665 нм/620 нм) получали с использованием флуориметра EnVision. Проводили дополнительные анализы связывания между PD-1-Ig/PD-L2-His (20 и 5 нМ, соответственно), CD80-His/PD-L1-Ig (100 и 10 нМ, соответственно) и CD80-His/CTLA4-Ig (10 нМ и 5 нМ, соответственно). Конкурентные исследования между биотинилированным соединением № 71 и человеческим PD-L1-His проводили следующим образом. Ингибиторы макроциклических пептидов предварительно инкубировали с PD-L1-His (конечная концентрация 10 нМ) в течение 60 минут в 4 мкл буфера для анализа с последующим добавлением биотинилированного соединения № 71 (конечная концентрация 0,5 нМ) в 1 мкл буфера для анализа. Связывание уравнивали в течение 30 минут с последующим добавлением меченого европиум криптатом стрептавидина (конечная концентрация 2,5 пМ) и мечеными APC анти-His (конечная концентрация 20 нМ) в 5 мкл буфера HTRF. Реакционную смесь оставляли для уравнивания в течение 30 мин

и сигнал (соотношение 665 нм/620 нм) получали с использованием флуориметра EnVision.

Рекомбинантные белки. Человеческий PD-1 с усеченным карбоксилем (аминокислоты 25-167) с С-концевым тегом эпитопа человеческого Ig [hPD-1(25-167)-3S-Ig] и человеческий PD-L1 (аминокислоты 18-239) с С-концевым тегом His эпитопа [hPD-L1(19-239)-сайт расщепления протеазой вируса мозаики жилок табака (TVMV)-His] экспрессировали в Т-клетках HEK293 и последовательно очищали с помощью аффинной хроматографии и гель-проникающей хроматографии rProteinA. Человеческий PD-L2-His (Sino Biologicals), CD80-His (Sino Biologicals), CTLA4-Ig (RnD Systems) получали из коммерчески доступных источников.

Последовательность рекомбинантного человеческого PD-1-Ig

hPD1(25-167)-3S-Ig

1	LDSPDRPWNP	PTFSPALLVV	TEGDNATFTC	SFSNTSESFV	LNWYRMSPSN
51	QTDKLAAPFE	DRSQPGQDCR	FRVTQLPNGR	DFHMSVVRAR	RNDSGTYLCG
101	AISLAPKAQI	KESLRAELRV	TERRAEVPTA	HPSPSRPAG	QFQSPGGGG
151	GREPKSSDKT	HTSPPSPAPE	LLGGSSVFLF	PPKPKDTLMI	SRTPEVTCVV
201	VDVSHEDPEV	KFNWYVDGVE	VHNAKTKPRE	EQYNSTYRVV	SVLTVLHQDW
251	LNGKEYKCKV	SNKALPAPIE	KTISKAKGQP	REPQVYTLPP	SRDELTKNQV
301	SLTCLVKGFY	PSDIAVEWES	NGQPENNYKT	TPPVLDSDGS	FFLYSKLTVD
351	KSRWQQGNVF	SCSVMHEALH	NHYTQKSLSL	SPGK	

(SEQ ID NO:1)

Последовательность рекомбинантного человеческого PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His)

hPDL1(19-239)-TVMV-His

1	FTVTVPKDLV	VVEYGSNMTI	ECKFPVEKQL	DLAALIVYWE	MEDKNIIQFV
51	HGEEDLKVQH	SSYRQRARLL	KDQLSLGNAA	LQITDVKLQD	AGVYRCMISY
101	GGADYKRITV	KVNAPYNKIN	QRILVVDPVT	SEHELTQCAE	GYPKAEVIWT
151	SSDHQVLSGK	TTTTNSKREE	KLFNVTSTLR	INTTTNEIFY	CTFRRLDPEE
201	NHTAELVIPE	LPLAHPNER	TGSSETVRFQ	GHHHHHH	

(SEQ ID NO:2)

Результаты показаны в таблице 1. Как показано, макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению демонстрировали мощное ингибирование активности связывания PD-1-Ig с PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His). A = 0,001-0,0099 мкМ; B = 0,01-0,0999 мкМ; C = 0,10-0,99 мкМ; D=1-10 мкМ.

Таблица 1

Номер примера	Анализ связывания HTRF PD-L1/PD-1 человека IC ₅₀ (мкМ)	Интервал
1240		D
1241	1,0000	D
1244		C
1245		B
1246		A
1247		B
1248		B
1250		A
1251		A
1252		A
1255	0,0026	A
1256		A
1257		A
1258		A
1259		A
1260		A
1261		A
1262		A
1272		A
1273		A
1275		A
1276	0,4685	C
1277		B
1278		B
1279		B
1280		B
1281		A
1283		B
1285		A
1289		A

1290		B
1291		A
1292		B
1293		B
1294		B
1295		B
1296		A
1297		A
1298		A
1299		A
1300		A
1301		B
1302		A
1303		B
1304		B
1305		A
1306		B
1309		B
1500		A
1501		B
1502		B
1503		A
1504		B
1505		A
1506		A
1507		A
1508		A
1509		B
1510		A
1511		A
1512		B
1513	0,0053	A
1514		A

1515		A
1519		A
1520		A
1521		A
1522		B
1523		A
1525		A
1526		A
1528		B
1529		A
1530		B
1531		B
1532		A
1533		A
1534	1,0000	D
1535		B
1536		B
1537		B
1538		B
1541	0,4514	C
1542		B
1828		C
3210	1,0000	D
3211		B
3212		B
3213		B
3216		B
3217		B
3218		A
3219		B
3220		B
3221		B
3222	0,0045	A

3223		A
3224		B
3225		A
3226	1,8590	D
3227		A
3228		B
3229		A
3230-A		D
3230-B		C
3230-C		C
3230-D	10,0000	D
3231		A
3232		D
3233		D
3234	10,0000	D
3235		D
3236		B
3237		B
3238		C
3239		B
3240		C
3241		B
3242		C
3243		B
3244		B
3245		D
3246		B
3614		B
3616		B
3637		A
3638-A		D
3638-B		B
3639		D

3640-A		C
3640-B		C
3641		B
3642		B
3643		B
3644		A
3645		B
3646		B
3647		B
3648		B
5148		A
5150		A
5151		B
5152		B
5153		A
5154		B
5155		A
5156	0,7670	C
5158		B
5159		A
5160		B
5161		A
5162		A
5163		A
5164		A
5165		A
5166		B
5167		A
5168		A
5169		A
5170		A
5171		A
5172		A

5173		A
5174		A
5175		A
5176		A
5177		B
5178		A
5179		A
5180		A
5181		B
5182		B
5183		B
5184		B
5185		A
5186		A
5187		A
5188		A
5189		B
5190		A
5191		A
5192		A
5193		A
5194	0,0036	A
5196		A
5197		A
5198		B
5199		A
5200		A
5201		A
5202		A
5203		A
5204		A
5205		A
5206		A

5207		B
5208		A
5209		A
5211		B
5212		B
5213		A
5214		A
5215		A
5216		A
5217		B
5218		B
5219		A
5220		C
5221		A
5222	1,0000	D
5223		A
5224		A
5225		A
5226		A
5227		A
5228		A
5229		A
5230		A
5231		A
5232		A
5233		A
5234		A
5235		A
5236		A
5237		A
5238		A
5239		A
5240		A

5241		B
5242		A
5243		C
5244	5,0050	D
5245		A
5246		A
5247		A
5248		A
5249		B
5250		A
5251		A
5252		A
5253		A
5254		B
5255		A
5256		B
5257		B
5258		A
5259		A
5260		A
5261		A
5262	0,1014	C
5263		D
5264		D
5265		B
6118		A
6119		A
6126		A
6134		A
6135		A
6136		B
6137		B
6140		A

6141		A
6143		A
6144		A
6146		A
6150		A
6156		A
6158		A
6162		A
6167		A
6168		B
6170		A
6172		A
6176		B
6180		A
6189		A
6200		A
6202		B
6203		A
6204		A
6209		A
6211		B
6213		A
6216		A
6221		A
6222	0,0036	A
6224		B
6228		A
6232		A
6235		A
6236		A
6238		A
6244		A
6247		A

6249		A
6250		A
6256		A
6258		B
6262		A
6265		A
6266		B
6267		A
6269		B
6271		A
6272		A
6274		A
6276		A
6283		A
6284		A
6288		A
6289		A
6293		A
6296		A
6297		A
6301		A
6303		A
6309	0,0111	B
6310		B
6324		A
6329		A
6331		A
6334		A
6335		A
6338		B
6341		A
6342		A
6343		A

6344		A
6415	0,1773	C
6416		B
7067		B
7068		B
7069		A
7070		A
7071		A
7072		A
7073		A
7075		A
7077		A
7078		B
7079		A
7080		B
7081		A
7082		A
7083		B
7084		A
7085		A
7086		A
7087		A
7088		A
7089		A
7090		A
7091		A
7092		B
7093		A
7094		A
7095		A
7096		A
7097		A
7098		A

7099		B
7100		A
7101		A
7102		A
7103		B
7104		B
7105		B
7106		A
7107	0,3040	C
7108		A
7109		A
7110		A
7111		A
7112		A
7113		A
7114		C
7115		C
7116	1,0000	D
7117		B
7118		A
7119		A
7120		A
7121		A
7122		A
7123		B
7124		B
7125		B
7126		D
7127		B
7128		B
7129		A
7130		B
7131		A

7132		C
7132		B
7133		B
7135	0,0056	A
7136		A
7137		A
7138		A
7139		A
7140		A
7141		A
7142		A
7143		A
7144		A
7145		A
7146		B
7147		A
7148		A
7151		A
7152		B
7153		A
7154		B
9115		B
9116		B
9117		B
9118	0,0270	B
9119		B
9120		B
9121		B
9122		B
9123		A
9124		B
9125		B
9126		A

9127		A
9128		A
9129		A
9130		A
9131		A
9132		B
9133		A
9134		A
9135		A
9136		B
9137		A
9138		A
9139		A
9140		A
9141		B
9142		A
9143		B
9144		A
9145		A
9146		A
9147		A
9148		D
9149	1,0000	D
9150		A
9155		A
9156		A
9157		A
9158		A
9159		A
9160		B
9161		A
9162		A
9163		A

9164		A
9165		A
9166		D
9167	1,0000	D
9168		A
9169		A
9170		B
9171		A
9172		C
9173		C
9174		C
9175	0,3640	C
9176		C
9177		C
9178		C
9179		C
9180		A
9181		A
9182		A
9183		A
9184		B
9185		A
9186		B
9187		A
9188		A
9189		A
9190		B
9191		B
9192	0,0140	B
9193		A
9194		A
9195		A
9196	0,0045	A

9213		B
9214		C
9215		B
9216		B
9217		C
9218		B
9219		C
9220		C
9221		C
9222	0,1438	C
9223		C
9224		C
9225		A
9226		B
9227		A
9228		B
9229		A
9230		B
9231		A
9232		A
9233		A
9234		A
9235		A
9236		A
9237		A
9238		A
9239	0,0038	A
9240		A
9241		D
9242		D
9243		D
9244		D
9245		D

9246		D
9247		D
9248		D
9249		C
9250		D
9251		C
9252		C
9253		D
9254		D
9255		D
9256		D
9257		D
9258	7,2840	D
9259		D
9260		D
9261		D
9262		D
9263		D
9264		A
9265		A
9266		A
9267		A
9268		A
9269		A
9270		A
9271		A
9272		A
9273		A
9274		A
9275		A
9276		A
9277		A
9278		A

9279		A
9280		B
9281		A
9282		B
9283		A
9284		A
9285		A
9286		A
9287		A
9288		A
9289		A
9290		A
9291		A
9292		A
9293		A
9294		A
9295		A
9296		A
9297		A
9298		A
9299		A
9300		A
9301		A
9302		A
9303		A
9304	0,0117	B
9305		B
9306		A
9307		A
9308		A
9309		A
9310		A
9311		A

9312		B
9313	0,0027	A
9314		A
9315		B
9316		B
9317		A
9318		A
9319		A
9320		A
9321		A
9322		A
9323		A
9324		A
9325		A
9326		B
9327		B
9328		B
9329		A
9330		B
9331		A
9332		B
9333		B
9334		B
9335		B
9336		B
9337		B
9338		A
9345		A
9346		A
9347	0,0109	B
9348		B
9349		B
9350		B

9351		B
9352		A
9353		A
9354		A
9355		A
9356	0,1505	C
9357		B
9358		B
9360		A
9361		A
9362		A
9363		A
9364		B
9365		B
9366		B
9367		B
9368		A
9369		A
9370	0,0057	A
9371		A
9372		A
9373		B
9374		B
10012		B
10013	0,0634	B
10014		B
10015		A
10016		B
10017		B
10018		B
10019		B
10020		A
10021		B

10022	0,1340	C
10023		B
10024		B
10025		A
10034		A
10035		A
10036		A
10037		A
10042		B
10043		A
10044		B
10045		B
10047		B
10049		A
10050		A
10051		A
10052		A
10053		B
10054		C
10055		C
10056		C
10057	0,2154	C
10058		B
10059		B
10060		B
10061		B
10062		B
10063		B
10064		B
10065		B
10066		A
10067		A
10068		A

10069	0,0126	B
10070		B
10071		B
10072		A
10073		B
10074		B
10075		B
10076		B
10077		B
10078		B
10079		B
10080		B
10081		B
10082		C
10083	0,1576	C
10084		C
10085		C
10086		B
10087		B
10088		B
10089		A
10090		A
10091	0,0025	A
10092		A
10093		A
10094		A
10095		A
10096		A
10097		A
10098		A
10099		A
10100		A
10102		A

10103		A
10104		A
10105		A
10106		A
10107		A
10108		A
10109		B
10110		A
10111		A
10112		C
10113		C
10114		C
10115		C
10116		A
10117		C
10118		A
10119		C
10120		A
10121		C
10122		D
10123		C
10126		D
10127		D
10128		D
10129		D
10130		D
10131	2,9010	D
10132		C
10136		A
10137		B
10138	0,1796	C
10139		A
10140		B

10141		B
10142		B
10143	0,0109	B
10144		A
10145		A
10146		B
10147		A
10148		A
10149		A
10150		A
10151		A
10152		A
10153		A
10154		A
10155		A
10156		A
10157	0,0041	A
10158		A
10159		A
10160		A
10161		A
10162		A
10163		B
10164		A
10165		A
10166		A
10167		A
10168		A
10169		A
10170		A
10171		B
10172		B
10173		B

10174		A
10175		A
10176	0,0110	B
10177		B
10178		A
10179		B
10180		B
10181		A
10182		A
10183		B
10184		B
10185		A
10186		B
10187		A
10188		A
10189		B
10190	0,0082	A
10191		A
10192		B
10193		A
10194		B
10195		A
10196		D
10197		D
10198		D
10199		D
10200		D
10201		D
10202		D
10203		D
10204		D
10205		D
10206		D

10207		D
10208		D
10209		D
10210		D
10211		D
10212		D
10213		D
10214		D
10215		D
10216		D
10217		D
10218		D
10219		D
10530	0,0150	B
10531		A
10532		A
10533		A
10534		A
10535		A
10536		D
10539		D
10540		D
10542		A
10543	0,0100	B
10544		D
10551		A
10552		A
10553		A
10554		A
10555		A
10556		A
10557		A
10558		A

10559		A
10560		A
10561		A
10562		A
10563		A
10564		A
10565		A
10566		A
10567		A
10568		A
10569		A
10570		A
10571		A
10572		A
10573		A
10574		A
10575		A
10576		A
10577		A
10578		A
10579		A
10580		A
10581		B
10582		A
10583		A
10584		A
10585		A
10586		A
10587		A
10588		A
10589		A
10590		A
10591		A

10592		A
10593		A
10594		A
10595		A
10596		A
10597		A
10598		A
10599		A
10600		A
10601		A
10602		A
10603		A
10604		A
10605		A
10606		A
10607		A
10608		D
10609		C
10610		C
10611		A
10612		A
10613		A
10614		B
10615		B
10616	0,0106	B
10617		B
10618		B
10619		B
10620		B
10621		B
10622		B
10623		A
10624		B

10625		В
10626		В
10627		В
10628		В
10629		В
10630		А
10631		В
10632		А
10633		В
10634		В
10635		А
10636		А
10637		В
10638	0,0125	В
10640		В
11001		В
11002		А
11003		А
11004		В

Многочисленные модификации и вариации объекта исследования, описанные и заявленные в настоящем документе, возможны в свете вышеописанных технологий. Следует понимать, что в пределах объема прилагаемой формулы изобретения, объект исследования в формуле изобретения может быть осуществлен иначе, чем конкретно описано в настоящем документе.

Настоящее изобретение не должно быть ограничено в объеме раскрытыми в настоящем документе вариантами осуществления, которые предназначены представлять собой отдельные иллюстрации отдельных аспектов настоящего раскрытия, а также любые варианты осуществления, которые представляют собой функционально эквивалентные, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Различные модификации моделей и способов согласно настоящему раскрытию, в дополнение к описанным в настоящем документе, станут очевидными специалистам в настоящей области техники из приведенного выше описания и идей, и аналогичным образом

предназначены для того, чтобы подпадать под объем настоящего раскрытия. Такие модификации или другие варианты осуществления могут быть осуществлены без отхода от истинного объема и сущности настоящего изобретения.

Полное раскрытие каждого цитируемого документа (включающего в себя патенты, патентные заявки, журнальные статьи, рефераты, лабораторные руководства, книги, учетные номера GENBANK®, учетные номера SWISS-PROT® или другие раскрытия) в настоящем документе полностью представлено в настоящем документе посредством ссылки. Кроме того, представленный в настоящем документе печатный экземпляр перечня последовательностей, в дополнение к его соответствующей машиночитаемой форме, полностью включен в настоящий документ посредством ссылки.

SEQUENCE LISTING

<110> Bristol-Myers Squibb Company
 Miller, Michael Matthew
 Mapelli, Claudio
 Allen, Martin Patrick
 Bowsher, Michael S.
 Gillis, Eric P.
 Langley, David R.
 Mull, Eric
 Poirier, Maude A.
 Sanghvi, Nishith
 Sun, Li-Qiang
 Tenney, Daniel J.
 Yeung, Kap-Sun
 Zhu, Juliang
 Gillman, Kevin W.
 Zhao, Qian
 Grant-Young, Katharine A.
 Scola, Paul Michael

<120> MACROCYCLIC INHIBITORS OF THE PD-1/PD-L1 AND CD80 (B7-1)/PD-L1
 PROTEIN/PROTEIN INTERACTIONS

<130> 12386-WO-PCT

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 384

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala
 1 5 10 15

Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe
 20 25 30

Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro
 35 40 45

Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln
 50 55 60

Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg
 65 70 75 80

Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr
 85 90 95

Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu
 100 105 110

Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro
 115 120 125

Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Gly
 130 135 140

Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Arg Glu Pro Lys Ser Ser Asp Lys Thr
 145 150 155 160

His Thr Ser Pro Pro Ser Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Ser Ser
 165 170 175

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 180 185 190

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 195 200 205

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 210 215 220

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 225 230 235 240

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 245 250 255

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 260 265 270

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 275 280 285

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 290 295 300

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 305 310 315 320

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 325 330 335

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 340 345 350

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 355 360 365

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
370 375 380

<210> 2
<211> 237
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 2

Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser
1 5 10 15

Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu
20 25 30

Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln
35 40 45

Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg
50 55 60

Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala
65 70 75 80

Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys
85 90 95

Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val
100 105 110

Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro
115 120 125

Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys
130 135 140

Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys
145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr
165 170 175

Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr
180 185 190

Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile
195 200 205

Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr Gly Ser Ser
210 215 220

Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His
225 230 235

соединения согласно примеру 6400, соединения согласно примеру 6401, соединения согласно примеру 6402, соединения согласно примеру 6403, соединения согласно примеру 6404, соединения согласно примеру 6405, соединения согласно примеру 6406, соединения согласно примеру 6407, соединения согласно примеру 6408, соединения согласно примеру 6409, соединения согласно примеру 6410, соединения согласно примеру 6411, соединения согласно примеру 6412, соединения согласно примеру 6415, соединения согласно примеру 6416, соединения согласно примеру 7140, соединения согласно примеру 7141, соединения согласно примеру 7142, соединения согласно примеру 7143, соединения согласно примеру 7144, соединения согласно примеру 7145, соединения согласно примеру 7146, соединения согласно примеру 7147, соединения согласно примеру 7148, соединения согласно примеру 7151, соединения согласно примеру 7153 и соединения согласно примеру 7154.

4. Способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида.

5. Способ по п. 4, дополнительно включающий введение дополнительного средства до, после или одновременно с описанным в настоящем документе макроциклическим пептидом или пептидами.

6. Способ по п. 5, при котором дополнительное средство представляет собой противомикробное средство, противовирусное средство, цитотоксическое средство и/или модификатор иммунного ответа.

7. Способ ингибирования роста, пролиферации или метастазирования злокачественных клеток у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе макроциклических пептидов.

8. Способ по п. 7, при котором злокачественную опухоль выбирают из меланомы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (NSCLC), неплоскоклеточного NSCLC, колоректального рака, кастрационно-

резистентной злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли яичников, злокачественной опухоли желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы пищевода, желудочно-кишечного тракта и молочной железы, а также гематологических злокачественных новообразований.

9. Способ лечения инфекционного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида.

10. Способ по п. 9, при котором инфекционное заболевание вызывается вирусом.

11. Способ по п. 10, при котором вирус выбирают из ВИЧ, гепатита А, гепатита В, гепатита С, вируса герпеса и гриппа.

12. Способ лечения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких описанных в настоящем документе макроциклических пептидов.

13. Способ блокирования взаимодействия PD-L1 с PD-1 и/или CD80 у субъекта, указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного описанного в настоящем документе макроциклического пептида.