

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 035650

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2020.07.21

(51) Int. Cl. C07D 231/10 (2006.01)  
C07C 279/16 (2006.01)

(21) Номер заявки  
201890460

(22) Дата подачи заявки  
2016.08.10

(54) КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ  
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ

(31) 62/203,256

(32) 2015.08.10

(33) US

(43) 2018.07.31

(86) PCT/US2016/046336

(87) WO 2017/027582 2017.02.16

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

(72) Изобретатель:

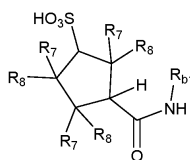
Кочиш Петр, Толар Мартин, Хей  
Джон (US)

(74) Представитель:

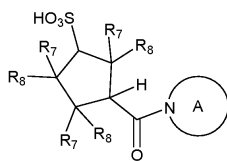
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-1999033781  
US-A1-20090004140

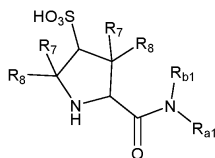
(57) Описаны соединения формулы IV-2a и IV-2b и формулы IV-3a и IV-3b, содержащие их фармацевтические композиции, а также способ лечения болезни Альцгеймера.



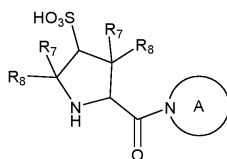
(IV-2a),



(IV-2b),



(IV-3a),



(IV-3b).

B1

035650

035650

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США № 62/203256, поданной 10 августа 2015 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

### **Уровень техники**

Болезнь Альцгеймера (AD) представляет собой прогрессирующее дегенеративное заболевание головного мозга, главным образом, связанное со старением. Распространенность AD в США в 2000 г. составила около 4,5 млн случаев. По оценкам, примерно один из десяти человек в возрасте более 65 лет и почти половина людей старше 85 лет страдают болезнью Альцгеймера. Каждый год только в США AD диагностируют у приблизительно 360000 пациентов. Клиническая картина AD характеризуется потерей памяти, когнитивной деятельности, мышления, здравого смысла и ориентации. По мере прогрессирования заболевания ухудшается также двигательная, сенсорная и речевая способность до масштабного ухудшения многочисленных когнитивных функций. Такие нарушения когнитивных функций возникают постепенно, но обычно приводят к тяжелому нарушению и, в конечном итоге, к смерти через четыре-двенадцать лет.

Болезнь Альцгеймера характеризуется двумя главными патологическими наблюдениями в головном мозге: нейрофибриллярными клубками и  $\beta$ -амилоидными бляшками (нейритическими бляшками), состоящими преимущественно из агрегата пептидного фрагмента, известного как  $\beta$ -амилоид (A $\beta$ ). Индивидуумы с AD имеют характерные скопления  $\beta$ -амилоида в головном мозге ( $\beta$ -амилоидные бляшки) и в церебральных кровеносных сосудах ( $\beta$ -амилоидная ангиопатия), а также нейрофибриллярные клубки. Нейрофибриллярные клубки возникают не только при болезни Альцгеймера, но и при других расстройствах, вызывающих деменцию. Растворимый олигомерный A $\beta$  и фибриллярный A $\beta$  также считают нейротоксичным и воспалительным.

ALZ-801 (3-(2-амино-3-метилбутанамидо)пропан-1-сульфоновая кислота), пролекарство 3-амино-1-пропансульфоновой кислоты (3APS, трамипросат), является перспективным экспериментальным препаратом, который потенциально можно использовать для лечения болезни Альцгеймера. Трамипросат предположительно действует посредством уменьшения отложения и/или содержания амилоида в головном мозге посредством его связывания с растворимым пептидом A $\beta$ .

Сохраняется потребность в дополнительных и улучшенных фармацевтических агентах для предотвращения и лечения связанных с амилоидом заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Для улучшенных фармацевтических агентов желательно повысить биодоступность агента, его стабильность и/или переход через гематоэнцефалический барьер. Эти и другие потребности удовлетворены настоящим изобретением, представленным в данном документе, где предложены новые композиции и их применение для лечения различных медицинских расстройств.

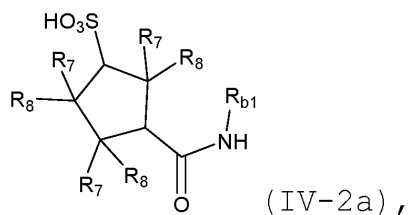
### **Сущность изобретения**

Настоящее изобретение относится к некоторым соединениям, пригодным для лечения или предотвращения болезни Альцгеймера. Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению связываются с A $\beta$  и, следовательно, могут подходить для лечения и/или предотвращения нейродегенеративных расстройств. Не ограничиваясь теорией, полагают, что связывание соединений согласно настоящему изобретению имеет эффект антиагрегации  $\beta$ -амилоида, препятствуя образованию токсичных амилоидных олигомеров, протофибрилл и фибрилл, и, в конечном итоге, бляшек. Кроме того, они могут ускорять клиренс белка, снижая накопление бляшек и обеспечивая средство для лечения болезни Альцгеймера. Для биомолекулярного распознавания и комплементарности лиганда и рецептора (в общем виде), указанные соединения выполнены с возможностью экспрессии биологической активности и связывания на основании указанных принципов.

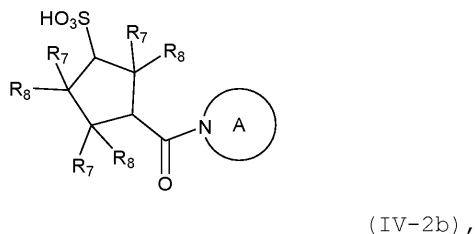
Настоящее изобретение также относится к способам лечения и/или предотвращения болезни Альцгеймера у субъекта, включающим введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к каждому из новых соединений согласно настоящему изобретению, описанному в данном документе. К соединениям согласно настоящему изобретению относятся соединения в соответствии со следующими формулами, которые при введении обеспечивают снижение или подавление образования амилоидных фибрилл, органоспецифической дисфункции (например, нейродегенерации) или клеточной токсичности.

В настоящем документе описаны композиции для лечения и предотвращения болезни Альцгеймера, а также способы лечения и/или предотвращения болезни Альцгеймера у пациентов, нуждающихся в этом. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения пациенты являются гомозиготными или гетерозиготными по аллели ApoE4.

В одном из вариантов реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы IV-2a



или формулы IV-2b



или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой соли, где

$R_{b1}$  выбран из водорода;

$C_1$ - $C_5$ алкила, замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из карбокси, амина, индолила и имидазолинила; фенила, необязательно замещенного гидрокси;  $C_1$ - $C_6$ алкилтио; аминокарбонила; гидрокси; ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;  $C_1$ - $C_6$ алкиламино и фенил- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;

циклогексила, необязательно замещенного аминогруппой, и

пиперидинила, необязательно замещенного аминогруппой;

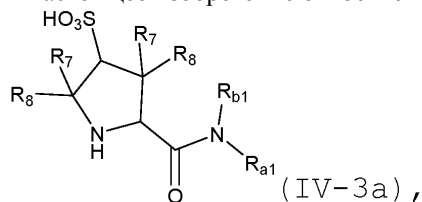
$R_7$  и  $R_8$ , каждый, представляет собой -H; и

кольцо А выбрано из пирролидинила, пиперидинила или пиперазинила, где каждый из них необязательно замещен амино.

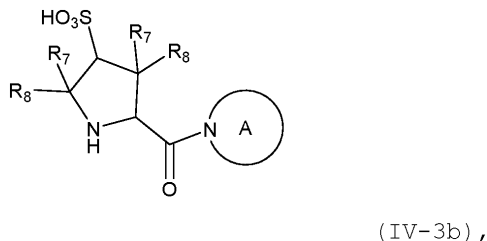
В некоторых вариантах реализации формулы IV-2a  $R_{b1}$  выбран из водорода, 4-аминоциклогексила, 2-аминоциклогексила, пиперидин-4-ила, 2-(бензиламино)этила, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропила, 5-амино-1-(гидроксикарбонил)пентила, 2-(1H-имидазол-4-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 1,2-бис-гидроксикарбонилэтила, 2-(1H-индол-3-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-(4-гидроксифенил)-1-гидроксикарбонилэтила, 3-(метилтио)-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилэтила, 3-метил-1-гидроксикарбонилбутила, 2-метил-1-гидроксикарбонилпропила, 2-фенил-1-гидроксикарбонилэтила, 1-гидроксикарбонилэтила, гидроксикарбонилметила и бензила.

В некоторых вариантах реализации формулы IV-2b кольцо А выбрано из 3-аминопирролидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-аминопиперидин-1-ила и 2-аминопиперидин-1-ила.

В другом варианте реализации настоящее изобретение относится к соединению формулы IV-3a



или формулы IV-3b



или его стереоизомеру или фармацевтически приемлемой, где

$R_{a1}$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила, необязательно замещенного одним-двумя гидрокси;

$R_{b1}$  выбран из

водорода;

$C_1$ - $C_5$ алкила, замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из карбокси, амина, индолила и имидазолинила, фенила; необязательно замещенного гидрокси;  $C_1$ - $C_6$ алкилтио; аминокарбонила; гидрокси; ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;  $C_1$ - $C_6$ алкиламино и фенил- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;

циклогексила, необязательно замещенного аминогруппой, и

пиперидинила, необязательно замещенного аминогруппой;

$R_7$  и  $R_8$ , каждый, представляет собой -H; и кольцо А выбрано из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен амино.

В некоторых вариантах реализации формулы IV-3a  $R_{a1}$  выбран из водорода, метила, этила, гидроксиметила и 2-гидроксиэтила.

В некоторых вариантах реализации формулы IV-3a  $R_{b1}$  выбран из водорода, метила, этила, 2-гидроксиэтила, 4-аминоциклогексила, 2-аминоциклогексила, пиперидин-4-ила, 2-(бензиламино)этила, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропила, 5-амино-1-(гидроксикарбонил)пентила, 2-(1H-имидазол-4-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-карбамил-1-гидроксикарбонилэтила, 1,2-бисгидроксикарбонилэтила, 2-(1H-индол-3-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-(4-гидроксифенил)-1-гидроксикарбонилэтила, 3-(метилтио)-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилэтила, 3-метил-1-гидроксикарбонилбутила, 2-метил-1-гидроксикарбонилпропила, 2-фенил-1-гидроксикарбонилэтила, 1-гидроксикарбонилэтила, гидроксикарбонилметила и бензила.

В некоторых вариантах реализации формулы IV-3b кольцо А выбрано из 3-аминопирролидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-аминопиперидин-1-ила и 2-аминопиперидин-1-ила.

Иллюстративные примеры соединений формулы IV-2a, IV-2b, IV-3a и IV-3b представлены на фиг. 2.

#### **Краткое описание графических материалов**

На фиг. 2 представлена таблица, в которой приведены выборочные иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению и/или соединения, применимые в композициях и способах согласно настоящему изобретению, включая данные ЯМР и масс-спектрометрии, в случае их наличия.

#### **Подробное описание изобретения**

Содержание каждого цитированного патента, заявки на патент и журнальной статьи включено в настоящий документ посредством ссылки, как если бы оно было полностью изложено в настоящем документе.

Все технические и научные термины, использованные в настоящем документе, имеют значения, совпадающие с общепринятыми среди специалистов в области, к которой относится настоящее изобретение. Для удобства ниже представлено значение некоторых терминов и выражений, использованных в настоящем документе.

При наличии противоречий в применении терминов в настоящем описании и в публикациях, патентах и заявках на патент, включенных в настоящий документ посредством ссылки, следует принимать определения, приведенные в настоящем описании. Названия разделов, используемые в настоящем документе, предназначены лишь для организационных целей, и их не следует толковать как ограничение описанного объекта изобретения.

Следует отметить, что в формы единственного числа включают ссылки на множественное число, если контекст явно не указывает на иное. Так, например, упоминание композиции, содержащей "соединение", включает смесь двух или более соединений. Также следует отметить, что термин "или" использован, в целом, в его собственном смысле, включая "и/или", если из контекста явно не следует иное.

Химические структуры, представленные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами, известными в данной области техники. Таким образом, если изображенный атом, такой как атом углерода, имеет ненасыщенную валентность, то такую валентность считают насыщенной атомом водорода, даже если атом водорода не обязательно изображен в явном виде. Атомы водорода следует понимать как часть соединения.

Символ "-", в целом, представляет собой связь между двумя атомами в цепи. Так,  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_i\text{)-CH}_3$  представляет собой соединение 2-замещенный-1-метоксипропан. Кроме того, символ "-" представляет собой место присоединения заместителя к соединению. Так, например, арил( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )алкил обозначает арилалкильную группу, такую как бензил, присоединенную к соединению через алкильный фрагмент.

Если указано, что к структуре присоединены несколько заместителей, следует понимать, что указанные заместители могут быть одинаковыми или различными. Так, например, " $R_m$ , необязательно замещенный 1, 2 или 3 группами  $R_q$ " означает, что  $R_m$  замещен 1, 2 или 3 группами  $R_q$ , где группы  $R_q$  могут быть одинаковыми или различными.

Соединения согласно настоящему изобретению могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Если соединения согласно настоящему изобретению изображены или названы без указания стереохимии, следует понимать, что предусмотрены обе стереомерно чистые формы (например, геометрически чистые, энантиомерно чистые или диастереомерно чистые), а также стереоизомерные смеси.

Если стереохимия описанных соединений названа или изображена структурой, то названный или изображенный стереоизомер является чистым по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% по массе относительно других стереоизомеров. Если один энантиомер назван или изображен структурой, то изображенный или названный энантиомер является оптически чистым по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.%. Процент оптической чистоты по массе представляет собой отношение массы энантиомера

ра к сумме массы указанного энантиомера и массы его оптического изомера.

В данном контексте рацемическая смесь означает примерно 50% одного энантиомера и примерно 50% его соответствующего энантиомера относительно всех хиральных центров в молекуле. Настоящее изобретение включает все энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и рацемические смеси соединений согласно настоящему изобретению.

Энантиомерные и диастереомерные смеси можно разделять на их составные энантиомеры или стереоизомеры с помощью хорошо известных методов, таких как хирально-фазовая газовая хроматография, хирально-фазовая высокоэффективная жидкостная хроматография, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов с помощью хорошо известных методов асимметричного синтеза.

Определения.

В контексте настоящего описания использованы следующие определения.

В данном контексте термин "соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения относятся к соединениям, которые, как указано в настоящем документе, подходят по меньшей мере для одной цели согласно настоящему изобретению, например к соединениям, предусмотренным структурными формулами, такими как IV-2a, IV-2b, IV-3a и IV-3b, и включают конкретные соединения, упомянутые в настоящем документе, а также их фармацевтически приемлемые соли. Варианты реализации настоящего изобретения могут исключать одно или более соединений согласно настоящему изобретению. Соединения могут быть определены по их химической структуре и/или по химическому названию. При наличии противоречия между химической структурой и химическим названием для определения соединения следует руководствоваться химической структурой. Соединения, описанные в настоящем документе, могут содержать один или более хиральных центров и/или двойных связей и, следовательно, могут существовать в виде стереоизомеров, таких как изомеры двойной связи (т.е. геометрические изомеры), энантиомеры или диастереомеры. Соответственно, химические структуры, описанные в настоящем документе, включают все возможные энантиомеры и стереоизомеры изображенных соединений, включая стереоизомерно чистую форму (например, геометрически чистую, энантиомерно чистую или диастереомерно чистую) и энантиомерные и стереоизомерные смеси. Энантиомерные и стереоизомерные смеси могут быть разделены на их составные энантиомеры или стереоизомеры с применением технологий разделения или технологий хирального синтеза, хорошо известных специалистам в данной области техники, например хиральной хроматографией (такой как хиральная ВЭЖХ), технологиями иммуноанализа или с применением ковалентно (таких как сложные эфиры Мошера) и нековалентно (таких как хиральные соли) связанных хиральных реагентов с соответствующим образованием диастереомерной смеси, которая может быть разделена стандартными методами, такими как хроматография, перегонка, кристаллизация или сублимация, затем хиральную соль или сложный эфир обменивают или расщепляют стандартными способами с выделением требуемых изомеров. Указанные соединения также могут существовать в нескольких таутомерных формах, включая енольную форму, кето-форму и их смеси. Соответственно, химические структуры, изображенные в настоящем документе, включают все возможные таутомерные формы изображенных соединений. Описанные соединения также включают соединения с изотопной меткой, в которых один или более атомов имеют атомную массу, отличную от атомной массы, обычно встречающейся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими,  $^2\text{H}$  (D),  $^3\text{H}$  (T),  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  и т.д. Соединения могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В целом, соединения могут быть гидратированными или сольватированными. Некоторые соединения могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В целом, все физические формы эквивалентны для применений, рассматриваемых в настоящем описании, и входят в границы объема настоящего изобретения. Кроме того, в случае наличия изображения частичных структур соединений скобки или их эквиваленты указывают место присоединения исходной структуры к остальной части молекулы.

Термин "пролекарство" и эквивалентные выражения относятся к агентам, которые могут прямо или косвенно превращаться *in vitro* или *in vivo* в активную форму (см., например, R.B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Chap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth. (1985), "Design of Prodrugs". 360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt, R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (ред.) (2007), "Prodrugs: Challenges and Rewards, XVIII, 1470 p. Springer). Пролекарства можно использовать для изменения биораспределения (например, для получения агентов, которые обычно не входят в реакционноспособный сайт протеазы) или фармакокинетики конкретного агента. Для модификации соединений с образованием пролекарств используют многие группы, например амиды, сложные эфиры, простые эфиры, фосфаты и т.д. При введении пролекарства субъекту указанная группа расщепляется ферментативным или не ферментативным, восстановительным, окислительным или гидролитическим, или иным образом, высвобождая активную форму. В данном контексте "пролекарство" включает фармацевтически приемлемые соли или фармацевтически приемлемые сольваты, а также кристал-

лические формы любого из упомянутых выше. Пролекарства зачастую, хотя не обязательно, являются фармакологически неактивными до превращения в исходное лекарство.

В данном контексте термин "ациклический" относится к органическому фрагменту без кольцевой системы.

Термин "алифатическая группа" включает органические фрагменты, характеризующиеся неразветвленными или разветвленными цепями, обычно имеющие от 1 до 12 атомов углерода. Алифатические группы включают нециклические алкильные группы, алкенильные группы и алкинильные группы.

В данном контексте термин "алкил" относится к насыщенному углеводороду. В одном варианте реализации алкильная группа представляет собой  $C_1$ - $C_{12}$ алкильную группу, которая относится к насыщенному углеводороду, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, включая линейные, разветвленные и циклические алкильные группы. Примеры алкильных групп включают, без ограничения, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил, нонил, децил, изопропил, трет-бутил, втор-бутил, изобутил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил и т.п. Термин алкил включает незамещенные алкильные группы и замещенные алкильные группы. В одном варианте реализации алкильная группа представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкильную группу, где алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода. В другом варианте реализации алкильная группа представляет собой  $C_1$ - $C_3$ алкильную группу, где алкильная группа содержит от одного до шести атомов углерода.

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, такого как "алкокси", "галогеналкил", "арилалкил", "алкиламин", "циклоалкил", "диалкиламин", "алкиламино", "диалкиламино", "алкилкарбонил", "алкоксикарбонил" и т.п., в данном контексте означает насыщенную неразветвленную, циклическую или разветвленную алифатическую группу.

Если количество атомов углерода не указано иным образом, то "низший", как в "низшем алкиле" в данном контексте означает, что фрагмент содержит по меньшей мере 1 (два для алкенила и алкинила) и 6 или менее атомов углерода. Аналогично, термины "низший алкокси", "низший галогеналкил", "низший арилалкил", "низший алкиламин", "низший циклоалкилалкил", "низший диалкиламин", "низший алкиламино", "низший диалкиламино", "низший алкилкарбонил", "низший алкоксикарбонил" включают неразветвленные и разветвленные насыщенные цепи, содержащие от одного до шести атомов углерода.

В данном контексте термин "алкенил" относится к ненасыщенным углеводородам, содержащим от двух до двенадцати атомов углерода, включая линейные, разветвленные и циклические неароматические алкенильные группы, и содержащим по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Примеры алкенильных групп включают, без ограничения, винил, аллил, 1-пропен-2-ил, 1-бутен-3-ил, 1-бутен-4-ил, 2-бутен-4-ил, 1-пентен-5-ил, 1,3-пентадиен-5-ил, циклопентенил, циклогексенил, этилциклопентенил, этилциклогексенил и т.п. Термин "алкенил" включает незамещенные алкенильные группы и замещенные алкенильные группы. Термин " $C_2$ - $C_n$ алкенил", где n представляет собой целое число от 3 до 12, относится к алкенильной группе, содержащей от 2 до указанного количества "n" атомов углерода.

В данном контексте термин "алкинил" относится к ненасыщенным углеводородам, содержащим от двух до двенадцати атомов углерода, включая линейные, разветвленные и циклические неароматические алкинильные группы, и содержащим по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Примеры алкинильных групп включают, без ограничения, этинил, 1-пропан-3-ил, 1-бутин-4-ил, 2-бутин-4-ил, 1-пентин-5-ил, 1,3-пентадин-5-ил и т.п. Термин "алкинил" включает незамещенные алкинильные группы и замещенные алкинильные группы. Термин " $C_2$ - $C_n$ алкинил", где n представляет собой целое число от 3 до 12, относится к алкинильной группе, содержащей от 2 до указанного количества "n" атомов углерода.

Термин "алкокси" означает -O-алкил; "гидроксиалкил" означает алкил, замещенный гидроксигруппой; "аралкил" означает алкил, замещенный арильной группой; "алкоксиалкил" означает алкил, замещенный алкоксигруппой; "алкиламин" означает амин, замещенный алкильной группой; "циклоалкилалкил" означает алкил, замещенный циклоалкилом; "диалкиламин" означает амин, замещенный двумя алкильными группами; "алкилкарбонил" означает  $C(O)R$ , где R представляет собой алкил; "алкоксикарбонил" означает  $C(O)OR$ , где R представляет собой алкил и где алкил является таким, как описано в настоящем документе.

Термин "аминокислота" означает фрагмент, содержащий аминогруппу и карбоксильную группу. В некоторых вариантах реализации аминокислоты представляют собой  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -аминокислоты, включая их стереоизомеры и рацематы (например, D- или L-аминокислоты). Свободная амино- или карбоксильная группа аминокислоты может быть защищенной или незащищенной. Ориентация аминокислотного фрагмента в соединении согласно настоящему изобретению определяет наличие свободной аминогруппы, например  $-C(O)-[CH(R^A)]_{1-3}-NH-R^B$ , или свободного карбоксила, например  $-NH-[CH(R^A)]_{1-3}-C(O)OR^B$ , где  $R^A$  представляет собой боковую цепь любой аминокислоты, и  $R^B$  представляет собой водород (т.е. незащищенный) или защитную группу (т.е. защищенный). Ориентация аминокислотного фрагмента в соединении согласно настоящему изобретению отчасти определяется атомом в указанном соединении, с которым он связан. Если аминокислотный фрагмент связан с атомом азота, то он имеет свободную аминогруппу, например  $C(O)-[CH(R^A)]_{1-3}-NH-R^B$ . Если аминокислотный фрагмент связан с атомом углерода, то он обычно, но не всегда, имеет свободную карбоксильную группу, например  $-NH-[CH(R^A)]_{1-3}-C(O)OR^B$ .

Термин "защищенный", используемый для описания фрагмента, означает, что реакционноспособный атом водорода замещен нереакционноспособной (защитной) группой. Аминозащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, Вос (трет-бутоксикарбонил), Cbz (бензилоксикарбонил) и т.п. Карбоксизащитные группы хорошо известны в данной области техники и включают, но не ограничиваются ими, алкил, бензил и т.п.

Термин "циклоалкил" означает насыщенное карбоциклическое кольцо, которое содержит от трех до восьми атомов углерода.

Термин "дипептид" означает две аминокислоты, связанные друг с другом в одной ориентации, например  $-C(O)-[CH(R^A)]_{1-3}-NH-C(O)-CH(R^A)-NH-R^B$ ; или  $-C(O)-CH(R^A)-NH-C(O)-[CH(R^A)]_{1-3}-NH-R^B$ .

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси", соответственно, означают алкил или алкокси, замещенный одним или более атомами галогена.

Карбоциклические ароматические кольца содержат только кольцевые атомы углерода (обычно от шести до четырнадцати) и включают моноциклические ароматические кольца, такие как фенил, и конденсированные полициклические ароматические кольцевые системы, в которых два или более карбоциклических ароматических колец конденсированы друг с другом. Примеры включают 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрацил.

Включены также сольваты, гидраты или полиморфы соединений, описанных в настоящем документе. Так, следует понимать, что если какое-либо соединение упомянуто в настоящем документе по названию и структуре, то включены его сольваты, гидраты и полиморфы.

Термин "сольват" относится к физической связи соединения согласно настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая связь включает водородную связь. В некоторых случаях сольват может быть выделен, например, если одна или более молекул растворителя внедрены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" включает сольваты в растворяющей фазе и выделяемые сольваты. Иллюстративные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты, гемизанолаты и т.п.

Термины "циклоалкил", "алициклический", "карбоциклический" и эквивалентные выражения относятся к группе, содержащей насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо в одиночной, спиро (имеющей один общий атом) или конденсированной (имеющей по меньшей мере одну общую связь) карбоциклической кольцевой системе, содержащей от трех до пятнадцати кольцевых членов. Примеры циклоалкильных групп включают, без ограничения, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентен-1-ил, циклопентен-2-ил, циклопентен-3-ил, циклогексил, циклогексен-1-ил, циклогексен-2-ил, циклогексен-3-ил, циклогептил, бицикло[4,3,0]нонанил, норборнил и т.п. Термин циклоалкил включает незамещенные циклоалкильные группы и замещенные циклоалкильные группы. Термин " $C_3-C_n$ циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до 15, относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до указанного количества "n" атомов углерода в кольцевой структуре. Если количество атомов углерода не указано иным образом, то "низшие циклоалкильные" группы в данном контексте содержат по меньшей мере 3 и 8 или менее атомов углерода в своей кольцевой структуре.

Термин "гетероциклоалкил" и эквивалентные выражения относятся к группе, содержащей насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо в одиночной, спиро (имеющей один общий атом) или конденсированной (имеющей по меньшей мере одну общую связь) карбоциклической кольцевой системе, содержащей от трех до пятнадцати кольцевых членов, включая от одного до шести гетероатомов (например, N, O, S, P) или группы, содержащие такие гетероатомы (например, NH,  $NR_x$  ( $R_x$  представляет собой алкил, ацил, арил, гетероарил или циклоалкил),  $PO_2$ , SO,  $SO_2$  и т.п.). Гетероциклоалкильные группы могут быть присоединены через C или через гетероатом (например, через атом азота), если это возможно. Примеры гетероциклоалкильных групп включают, без ограничения, пирролидино, тетрагидрофуранил, тетрагидродитенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 1,2,3,6-тетрагидропиридинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, дигидрофуранил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3,1,0]гексанил, 3-азабицикло[4,1,0]гептанил, 3Н-индолил, хинолизинил и сахара, и т.п. Термин гетероциклоалкил включает незамещенные гетероциклоалкильные группы и замещенные гетероциклоалкильные группы. Термин " $C_3-C_n$ гетероциклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до 15, относится к гетероциклоалкильной группе, содержащей от 3 до указанного количества "n" атомов в кольцевой структуре, включая по меньшей мере одну гетерогруппу или атом, как описано выше. Если количество атомов углерода не указано иным образом, то "низшие гетероциклоалкильные" группы в данном контексте содержат по меньшей мере 3 и 8 или менее атомов углерода в своей кольцевой структуре.

Термины "арил" и "арильное кольцо" относятся к ароматическим группам, содержащим " $4n+2$ "  $\pi$  (пи) электронов, где n представляет собой целое число от 1 до 3, в сопряженной моноциклической или полициклической системе (конденсированной или неконденсированной) и имеющей от шести до четырнадцати кольцевых атомов. "Замещенная арильная группа" представляет собой арильную группу, заме-

щенную у любого одного или более замещаемых кольцевых атомов. Термины "гетероарил", "гетероароматический" и "гетероарильное кольцо" относятся к ароматическим группам, содержащим  $4n+2$   $\pi$  (пи) электронов, где  $n$  представляет собой целое число от 1 до 3, в сопряженной моноциклической или полициклической системе (конденсированной или неконденсированной) и имеющей от пяти до четырнадцати кольцевых членов, включая от одного до шести гетероатомов (например, N, O, S) или группы, содержащие такие гетероатомы (например, NH, NR<sub>x</sub> (R<sub>x</sub> представляет собой алкил, ацил, арил, гетероарил или циклоалкил), SO и т.п.). Примеры гетероарильных групп включают, без ограничения, пиридил, имидазол, пиримидинил, пиразолил, триазолил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, изоиндолил, хроменил, изохроменил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотиофенил, бензотиенил, бензотиазолил, бензоксазолил, хиназолинил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, фуропиридинил, карбазолил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, дибензофуранил и т.п. Термин гетероарил включает незамещенные гетероарильные группы и замещенные гетероарильные группы. Термин "C<sub>5</sub>-C<sub>n</sub>гетероарил", где  $n$  представляет собой целое число от 6 до 15, относится к гетероарильной группе, содержащей от 5 до указанного количества " $n$ " атомов в кольцевой структуре, включая по меньшей мере одну гетерогруппу или атом, как описано выше.

"Замещенная арильная группа" представляет собой арильную группу, замещенную у любого одного или более замещаемых кольцевых атомов.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический" включает гетероциклоалкильные и гетероарильные группы. Примеры гетероциклов включают, без ограничения, акридинил, азоцинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотриазолил, бензотетразолил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, бензоимидазолинил, карбазолил, 4H-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуоро[2,3-b]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1H-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3H-индолил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, метилендиоксифенил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, пиридинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, пиперидонил, 4-пиперидонил, пиперонил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридоиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2H-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4H-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, тетразолил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4-тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тенотиазолил, тенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, ксантенил и т.п. Термин гетероцикл включает незамещенные гетероциклические группы и замещенные гетероциклические группы.

Термин "нитро" означает -NO<sub>2</sub>.

Термины "гало" и "галоген" относятся к таким заместителям, как бром, хлор, фтор или йод.

Термин "тиол", "тио" или "меркапто" означает -SH; и термин "гидроксил" или "гидрокси" означает -OH.

Термин "алкилтио" относится к алкильной группе, имеющей присоединенную к ней сульфгидрильную группу. Подходящие алкилтиогруппы включают группы, содержащие от 1 до примерно 12 атомов углерода, предпочтительно от 1 до примерно 6 атомов углерода. "Алкилтиоалкил" означает алкил, замещенный алкилтиогруппой. Примером "алкилтиоалкильной" группы является -CH<sub>2</sub>SCH<sub>3</sub>.

Термин "алкилкарбоксил" в данном контексте означает алкильную группу, имеющую присоединенную к ней карбоксылную группу.

Термин "алкокси" или "низший алкокси" в данном контексте означает алкильную группу, имеющую присоединенный к ней атом кислорода. Иллюстративные алкоксигруппы включают группы, содержащие от 1 до примерно 6 атомов углерода, например метокси, этокси, пропокси, трет-бутокси и т.п. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, изопропилокси, пропокси, бутокси, пентокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, трихлорметоксигруппы и т.п. Термин алкокси включает незамещенные или замещенные алкоксигруппы и т.д., а также пергалогенированные алкоксигруппы.

Термин "карбонил" или "карбоксил" включает соединения и фрагменты, которые содержат атом углерода, связанный двойной связью с атомом кислорода. Примеры фрагментов, которые содержат карбонил, включают альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, амиды, сложные эфиры, ангидриды и т.д.

Термин "ацил" относится к карбонильной группе, которая присоединена через атом углерода к водороду (т.е. формил), алифатической группе (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, например ацетил),





го как CDR, MMSE, DAD, ADAS-Cog, или другого теста, известного в данной области техники. Например, способы согласно настоящему изобретению обеспечивают успешное лечение деменции у субъекта посредством замедления скорости или ослабления степени ухудшения когнитивной функции.

"Фармацевтически приемлемая соль" соединения означает соль соединения, которая является фармацевтически приемлемой. Желательны соли соединения, которые сохраняют или улучшают биологическую эффективность и свойства свободных кислот и оснований исходного соединения, описанного в настоящем документе, или которые приобретают преимущество в сущности основной, кислотной или заряженной функциональной группы в молекуле, и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Примеры фармацевтически приемлемые соли также описаны, например, в Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1 19 (1977).

Такие соли включают:

(1) соли присоединения кислот, образованные у основной или положительно заряженной функциональной группы посредством присоединения неорганических кислот, таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, образующие карбонат агенты и т.п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, молочная кислота, щавелевая, гликолевая кислота, пивалевая кислота, трет-бутилуксусная кислота,  $\beta$ -гидроксимасляная кислота, валеариановая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, пировиноградная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, циклогексиламиноссульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, сульфанилиновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоновая кислота, камфорсульфоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, лаурилсульфоновая кислота, лаурилсерная кислота, олеиновая кислота, пальмитиновая кислота, стеариновая кислота, лауриновая кислота, эмбоновая (памоевая) кислота, пальмитиновая кислота, пантотеновая кислота, лактобионовая кислота, альгиновая кислота, галактаровая кислота, галактурононовая кислота, глюкононовая кислота, глюкогептоновая кислота, глутаминовая кислота, нафтойная кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, аскорбиновая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и т.п.;

(2) соли присоединения оснований, образованные при замене кислотного протона, содержащегося в исходном соединении, ионом металла, включая ион щелочного металла (например, лития, натрия, калия), ион щелочно-земельного металла (например, магния, кальция, бария) или ионы других металлов, таких как алюминий, цинк, железо и т.п.; или при координации с органическим основанием, таким как аммиак, этиламин, диэтиламин, этилендиамин, N,N'-добензилэтилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин, N-метилглюкамин, пиперазин, хлорпрокаин, прокаин, холин, лизин и т.п.

Фармацевтически приемлемые соли можно синтезировать из исходного агента, который содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли получают взаимодействием свободной кислотной или основной формы указанных агентов со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси. Соли могут быть получены *in situ* в процессе окончательного выделения или очистки агента, или посредством отдельного взаимодействия очищенного соединения согласно настоящему изобретению в его свободной кислотной или основной форме с требуемым соответствующим основанием или кислотой, и выделения полученной таким образом соли. Термин "фармацевтически приемлемые соли" также включает цвиттер-ионные соединения, содержащие катионную группу, ковалентно связанную с анионной группой, поскольку они являются "внутренними солями".

Все кислотные, солевые, основные и другие ионные и неионогенные формы соединений, описанных в настоящем документе, включены в качестве соединений настоящего изобретению. Например, если соединение изображено в настоящем документе как кислота, то включены также солевые формы указанного соединения. Аналогично, если соединение изображено как соль, то включены также кислотные и/или основные формы.

Термин "субъект" в данном контексте, если не указано иное, представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, такого как обезьяна, шимпанзе или бабуин. В одном варианте реализации субъектом является человек.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в данном контексте, если не указано иное, представляет собой соль основной группы, такой как аминогруппа, или кислотной группы, такой как карбоксильная группа, в соединениях, описанных в настоящем документе. Иллюстративные соли основной группы включают, но не ограничиваются ими, сульфатные, цитратные, ацетатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, лактатные, салицилатные, гидроцитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуроонатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсуль-

фонатные, п-толуолсульфонатные, камфорсульфонатные и памоатные (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли. Иллюстративные соли кислотной группы включают, но не ограничиваются ими, соли лития, натрия, калия, кальция, магния, алюминия, хрома, железа, меди, цинка, кадмия, аммония, гуанидиния, пиридиния и органические аммониевые соли.

Термины "гидрат" и "сольват" в данном контексте и если не указано иное описывают соединение или его соли, которые дополнительно содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество воды или другого растворителя, связанного нековалентными межмолекулярными силами.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении пациенту для лечения или предотвращения заболевания является достаточным для обеспечения такого лечения или предотвращения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" варьируется в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, массы и т.д. пациента, страдающего от заболевания, подлежащего лечению или предупреждению.

Термин "примерно", используемый в связи с упоминаемым числовым значением, означает упоминаемое числовое значение плюс или минус до 10% от указанного числового значения. Например, выражение "примерно 50" охватывает диапазон от 45 до 55.

"Нейродегенерация" относится к постепенной или прогрессирующей потере или изменению нервной ткани или нейронной структуры или функции, включая демиелинизацию или гибель нейронов. Соответственно, "нейродегенеративное расстройство" или "нейродегенеративное заболевание" представляет собой любое расстройство, которое подразумевает нейродегенерацию.

Нейродегенеративные заболевания или расстройства обычно приводят к ухудшению функции центральной нервной системы (ЦНС) вследствие постепенной и прогрессирующей потери нервной ткани.

Примеры нейродегенеративных расстройств включают, но не ограничиваются ими, болезнь Альцгеймера (AD), деменции, связанные с болезнью Альцгеймера (например, болезнь Пика), болезнь Паркинсона (PD), болезнь диффузных телец Леви, деменция с тельцами Леви (деменция с тельцами Леви, DLB), сенильная деменция, болезнь Хантингтона (HD), энцефалит, рассеянный склероз (MS), амиотрофический боковой склероз (ALS), прогрессирующий надъядерный паралич, эпилепсия, прионные болезни, синдром Жилиа де ла Туретта, болезнь Крейтцфельда-Якоба (CJD), инсульт, травматическое повреждение головного мозга, синдром ломкой X-хромосомы, губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота (BSE) и почесуха. Дополнительные нейродегенеративные расстройства включают, например, перечисленные Национальным институтом здравоохранения США.

Дополнительные примеры нейродегенеративных расстройств включают, но не ограничиваются ими, фатальную семейную бессонницу (FFI); фатальную спорадическую бессонницу (FSI); синдром Герстманна-Штреусслера (GSS); куру; ятрогенную болезнь Крейтцфельда-Якоба (iCJD); вариантную болезнь Крейтцфельда-Якоба (vCJD); семейную болезнь Крейтцфельда-Якоба (fCJD), спорадическую болезнь Крейтцфельда-Якоба (sCJD), синдром Герстманна-Штреусслера-Шейнкера (GSS), фатальную семейную бессонницу (FFI), фатальную спорадическую бессонницу (sFI); губчатую энцефалопатию крупного рогатого скота (BSE); почесуху; хроническую изнуряющую болезнь (CWD); и таупатии, такие как прогрессирующий надъядерный паралич, деменция, деменция боксеров (хроническая травматическая энцефалопатия), лобно-височная деменция и паркинсонизм, связанный с 17 хромосомой, болезнь Литико-Бодига, ганглиоглиому и ганглиоцитому, менингиоангиоматоз, подострый склерозирующий панэнцефалит, свинцовую энцефалопатию, туберозный склероз, болезнь Галлервордена-Шпатца, липофусциноз, болезнь Пика, комплекс Пика, болезнь аргирофильных зерен (AGD), кортикобазальную дегенерацию, лобно-височную деменцию и лобно-височную лобарную дегенерацию.

Дополнительные примеры нейродегенеративных расстройств включают нейродегенеративные расстройства, связанные с воспалением головного и спинного мозга, например, энцефаломиелит, острый диссеминированный энцефаломиелит (или постинфекционный энцефаломиелит); диссеминированный энцефаломиелит, т.е. рассеянный склероз; энцефаломиелит лошадей; миалгический энцефаломиелит; и аутоиммунный энцефаломиелит (EAE).

Дополнительные примеры нейродегенеративных расстройств включают расстройства, связанные с демиелинизацией, при которых повреждена миелиновая оболочка нейронов. Демиелинизация связана со многими заболеваниями в ЦНС и периферической нервной системе, такими как рассеянный склероз, дефицит витамина B12, центральный понтинный миелолиз, сухотка спинного мозга, поперечный миелит, болезнь Девика, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, неврит зрительного нерва, лейкодистрофия, синдром Гийена-Барре, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, анти-MAG периферическая нейропатия, болезнь Шарко-Мари-Тута и дефицит меди.

"Связанные с амилоидом" заболевания представляют собой болезни, связанные с образованием, агрегацией или отложением амилоидных фибрилл (например, из AL амилоидного белка (связанного с  $\lambda$ - или  $\kappa$ -цепью, например, амилоида  $\lambda$ , амилоида  $\kappa$ , амилоида  $\kappa$ IV, амилоида  $\lambda$ VI, амилоида  $\gamma$ , амилоида  $\gamma$ 1), A $\beta$ , IAPP,  $\beta_2$ M, AA или AN амилоидного белка).

"Амилоидоз" относится к патологическому состоянию, характеризующемуся присутствием амилоидных фибрилл. Амилоид представляет собой общий термин, относящийся к группе различных, но спе-

цифических белковых отложений (внутриклеточных или внеклеточных), которые наблюдают при многих различных заболеваниях.

"Abeta", "Aβ" или "β-амилоид" определяют как любой пептид, образующийся в результате опосредованного β-секретазой расщепления β-амилоидного белка-предшественника (APP), включая, например, пептиды 37, 38, 39, 40, 41, 42 и 43 аминокислот и простирающиеся из сайта расщепления β-секретазы до аминокислот 37, 38, 39, 40, 41, 42 или 43. Указанный термин включает также усеченные с N-конца частицы вышеуказанных пептидов, такие как пироглутаминовые формы pE3-40, pE3-42, pE3-43, pE11-42, pE11-43 и т.п. Для удобства номенклатуры "Aβ1-42" в данном контексте может быть упомянут как "Aβ(1-42)" или просто "Aβ42" (и подобное обозначение относится ко всем остальным амилоидным пептидам, описанным в настоящем документе). В данном контексте термины "Abeta", "Aβ", "β-амилоид", "амилоид-β" являются синонимами, относящимися, в целом, к усеченным и не усеченным пептидным частицам последовательности между β- и γ-сайтами расщепления APP.

Термин "заболевание амилоида-β" или "заболевание, связанное с амилоидом-β" может быть использован для легкого когнитивного нарушения; сосудистой деменции; ранней стадии болезни Альцгеймера; болезни Альцгеймера, включая спорадическую (не наследственную) болезнь Альцгеймера и семейную (наследственную) болезнь Альцгеймера; возрастное ухудшение когнитивных функций; церебральной амилоидной ангиопатии "CAA"); наследственной церебральной геморрагии; сенильной деменции; синдрома Дауна; миозита с включенными тельцами ("IBM"); или возрастной дегенерации желтого пятна ("ARMD"), легкого когнитивного нарушения ("MCI"), церебральной амилоидной ангиопатии ("CAA"), возрастной дегенерации желтого пятна (ARMD).

#### **Фармацевтические композиции**

В некоторых вариантах реализации изобретения для целей введения соединения, описанные в настоящем документе, вводят в виде исходного химического вещества или составляют в фармацевтические композиции. Фармацевтические композиции согласно настоящему описанию содержат соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли и один или более фармацевтически приемлемых носителей. Соединение согласно настоящему изобретению содержится в композиции в количестве, которое является эффективным для лечения конкретного рассматриваемого заболевания или патологического состояния.

Соединения и их композиции можно вводить перорально.

Соединения и их композиции также можно вводить любым другим удобным путем, например путем внутривенной инфузии или болюсной инъекции, путем абсорбции через эпителиальные или кожно-слизистые выстилающие ткани (например, слизистую оболочку полости рта, прямой кишки и слизистой оболочки кишечника и т.д.) и можно вводить вместе с другим биологически активным средством. Введение может быть системным или местным. Известны различные системы доставки, например инкапсулирование в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы, капсулы и т.п., и могут быть использованы для введения соединения. В некоторых вариантах реализации субъекту вводят более одного соединения. Способы введения включают, но не ограничиваются ими, внутрикожный, внутримышечный (включая депо), интраперитонеальный, внутривенный, подкожный (включая депо), интраназальный, эпидуральный, пероральный, сублингвальный (включая быстрорастворимые таблетки, жевательную резинку или аналог), интраназальный, интрацеребральный, внутривагинальный, трансдермальный, ректальный, внутрилегочный (аэрозоль или аналог, включая посредством ингаляции), или местным, в частности, в уши, нос, глаза или на кожу.

Предложенные композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения согласно настоящему описанию, необязательно более одного соединения, вместе с подходящим количеством фармацевтически приемлемого носителя для получения формы для введения субъекту.

Предложенные композиции могут иметь форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, гранул, капсул, капсул, содержащих жидкости, порошков, препаратов с замедленным высвобождением, суппозиториях, эмульсий, аэрозолей, спреев, суспензий или любой другой формы, подходящей для применения. В одном варианте реализации фармацевтически приемлемый носитель представляет собой капсулу (см., например, патент США № 5698155). Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences", E. Martin, включенной в настоящий документ посредством ссылки в отношении описания фармацевтических композиций и способов их введения.

В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтическая соль может быть нанесена в виде покрытия на медицинское устройство, пригодное для имплантации, или введена в виде пропитки в такое медицинское устройство. В дополнительных вариантах реализации настоящего изобретения такое покрытое или пропитанное устройство обеспечивает контролируемое высвобождение указанного соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтической соли. В конкретных вариантах реализации настоящего изобретения медицинское устройство представляет собой диск.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции составляют в соответствии со стан-

дартными способами в виде фармацевтической композиции, адаптированной для внутривенного введения человеку. Соединения и композиции соединений для внутривенного введения могут представлять собой растворы в стерильном изотоническом буфере на водной основе. Композиции также могут содержать солюбилизующий агент. Ингредиенты могут быть доставлены по отдельности или смешаны друг с другом в единичной лекарственной форме, например в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметичной емкости, такой как ампула или пакет-саше.

Соединения и композиции соединений для пероральной доставки могут быть в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, эмульсий, капсул, сиропов или эликсиров. Соединения и композиции соединения для пероральной доставки также могут быть составлены в виде пищевых продуктов и пищевых смесей. Композиции для перорального введения могут содержать один или более необязательных агентов, например подсластители, такие как фруктоза, аспартам или сахарин; ароматизаторы, такие как перечная мята, масло грушанки или вишня; красители; и консерванты для получения фармацевтически приемлемого препарата. Композиции могут быть покрыты оболочкой для задержки распада и абсорбции в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая пролонгированное действие в течение более длительного периода времени. Для перорально вводимых соединений и композиций соединений также подходят избирательно проницаемые мембраны, окружающие осмотически активное соединение, вытесняющее композицию. Также может быть использован материал с отсроченным высвобождением, например, моностеарат глицерина или стеарат глицерина. Пероральные композиции могут включать стандартные носители, такие как маннит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия, целлюлоза и карбонат магния.

В некоторых вариантах реализации соединения и композиции могут быть в форме гранул или минитаблеток. Минитаблетки, также описываемые в литературе как микротаблетки или минитаблетки, представляют собой небольшие таблетки, обычно имеющие диаметр (или длину) от примерно 0,5 до примерно 10 мм. Минитаблетки обычно получают способами, известными в данной области техники, такими как влажное или сухое гранулирование с последующим прессованием гранул; прямое прессование смешанных материалов или любыми другими технологиями таблетирования, известными в данной области техники.

В дополнительных вариантах реализации соединения и композиции соединений могут быть составлены в многодозовых формах, т.е. в виде лекарственных форм из множества частиц (например, твердых желатиновых капсул или обычных таблеток, полученных с применением ротационного таблеточного пресса), содержащих одну или более гранул или минитаблеток для перорального введения. Обычные таблетки быстро диспергируются при попадании в желудок. Одну или более покрытых гранул или минитаблеток можно прессовать вместе с соответствующими вспомогательными веществами с получением таблеток (например, вместе со связующим, разбавителем/наполнителем и разрыхлителем для обычных таблеток).

Таблетки, пилюли, гранулы или минитаблетки соединений и композиций соединений могут быть покрыты оболочкой или иным образом модифицированы для получения лекарственной формы, обладающей преимуществом контролируемого высвобождения, включая отсроченное или пролонгированное высвобождение, или для защиты от кислотной среды в желудке. Например, таблетка или пилюля может содержать внутренний компонент лекарственной формы и внешний компонент лекарственной формы, причем последний в форме оболочки для первого. Два компонента могут быть разделены полимерным слоем, который контролирует высвобождение внутренней лекарственной формы.

В некоторых вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один энтеросолюбильный полимер. В дополнительных вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один энтеросолюбильный полимер в комбинации по меньшей мере с одним не растворимым в воде полимером. В дополнительных вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один энтеросолюбильный полимер в комбинации по меньшей мере с одним не растворимым в воде полимером. В дополнительных вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один энтеросолюбильный полимер в комбинации с порообразующим агентом.

В некоторых вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один не растворимый в воде полимер. В дополнительных вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один не растворимый в воде полимер в комбинации по меньшей мере с одним водорастворимым полимером. В дополнительных вариантах реализации указанный слой может содержать по меньшей мере один не растворимый в воде полимер в комбинации с порообразующим агентом.

Иллюстративные примеры водорастворимых полимеров включают поливинилпирролидон (ПВП), гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозу (ГПЦ), полиэтиленгликоль и т.п.

Иллюстративные примеры энтеросолюбильных полимеров включают сложные эфиры целлюлозы и ее производные (ацетат-фталат целлюлозы, фталат гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетат-сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы), поливинилацетат-фталат, рН-чувствительные сополимеры метакриловой кислоты и метилметакрилата, а также шеллак. Указанные полимеры можно использовать в виде сухого порошка или водной дисперсии. Некоторые имеющиеся в продаже материалы, которые можно использовать, представляют собой сополимеры метакриловой кислоты, продаваемые под торговой мар-

кой Eudragit (L100, S100, L30D), производства компании Rohm Pharma, Cellacelate (ацетат-фталат целлюлозы) производства компании Eastman Chemical Co., Aquateric (водная дисперсия ацетат-фталата целлюлозы) производства компании FMC Corp. и Aqoat (водная дисперсия ацетат-сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы) производства компании Shin Etsu K.K.

Иллюстративные примеры подходящих не растворимых в воде полимеров включают этилцеллюлозу, поливинилацетат (например, Kollicoat SR#30D компании BASF), ацетат целлюлозы, ацетат-бутират целлюлозы, нейтральные сополимеры на основе этилакрилата и метилметакрилата, сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислоты с четвертичными аммониевыми группами, такие как Eudragit NE, RS и RS30D, RL или RL30D и т.п.

Любые из вышеуказанных полимеров могут быть дополнительно пластифицированы одним или более фармацевтически приемлемыми пластификаторами. Иллюстративные примеры пластификаторов включают триацетин, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетил-три-н-бутилцитрат, диэтилфталат, касторовое масло, дибутилсебацат, ацелированные моноглицериды и т.п. или их смеси. Пластификатор, при его использовании, может составлять от примерно 3 до 30 мас.% и более, обычно от примерно 10 до 25 мас.% относительно полимера. Тип пластификатора и его содержание зависят от полимера или полимеров и природы системы покрытия (например, на водной основе или на основе органического растворителя, в виде раствора или дисперсии, а также от общего содержания твердых веществ).

Термин "носитель" относится к разбавителям или наполнителям, разрыхлителям, ингибиторам осаждения, поверхностно-активным веществам, скользящим добавкам, связующим, смазывающим агентам, антиоксидантам и другим вспомогательным веществам и носителям, с которыми вводят соединение. Носители описаны, в целом, в настоящем документе, а также в публикации "Remington's Pharmaceutical Sciences", E.W. Martin. Примеры носителей включают, но не ограничиваются ими, моностеарат алюминия, стеарат алюминия, карбоксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, кросповидон, глицерилстеарат, глицерилмоностеарат, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксизтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, лактозу, моногидрат лактозы, стеарат магния, маннит, микрокристаллическую целлюлозу, поллоксамер 124, поллоксамер 181, поллоксамер 182, поллоксамер 188, поллоксамер 237, поллоксамер 407, повидон, диоксид кремния, коллоидный диоксид кремния, кремнийорганические вещества, силиконовый адгезив 4102 и силиконовые эмульсии. Однако следует понимать, что носители, выбранные для фармацевтических композиций, предложенных в настоящем описании, и количество таких носителей в композиции может варьироваться в зависимости от способа составления композиции (например, составления сухим гранулированием, составления диспергированием твердых веществ).

Термин "разбавитель" или "наполнитель", в целом, относится к веществу, которое используют для разбавления рассматриваемого соединения перед доставкой. Разбавители также могут служить для стабилизации соединений. Примеры разбавителей могут включать крахмал, сахараиды, дисахарида, сахарозу, лактозу, полисахарида, целлюлозу, простые эфиры целлюлозы, гидроксипропилцеллюлозу, сахарные спирты, ксилит, сорбит, мальтит, микрокристаллическую целлюлозу, карбонат кальция или натрия, лактозу, моногидрат лактозы, дикальцийфосфат, целлюлозу, прессуемые сахара, безводный двухосновной фосфат кальция, маннит, микрокристаллическую целлюлозу и трехосновной фосфат кальция.

Термин "разрыхлитель" относится, в целом, к веществу, которое при добавлении в твердый препарат способствует его разрушению или распаду после введения и обеспечивает возможность максимально эффективного высвобождения активного ингредиента для его быстрого растворения. Примеры разрыхлителей могут включать маисовый крахмал, крахмалгликолят натрия, кроскармеллозу натрия, кросповидон, микрокристаллическую целлюлозу, модифицированный кукурузный крахмал, карбоксиметилкрахмал натрия, повидон, пептизированный крахмал и альгиновую кислоту.

Термин "ингибиторы осаждения" относится, в целом, к веществу, которое препятствует или замедляет осаждение активного агента. Один из примеров ингибитора осаждения включает гидроксипропилметилцеллюлозу.

Термин "поверхностно-активные вещества" относится, в целом, к соединениям, которые снижают поверхностное натяжение между двумя жидкостями или между жидкостью и твердым веществом. Примеры поверхностно-активных веществ включают поллоксамер и лаурилсульфат натрия.

Термин "скользящая добавка" относится, в целом, к веществам, используемым в таблеточных и капсульных препаратах для улучшения текучести при прессовании таблетки и для предотвращения слипания. Примеры скользящих добавок могут включать коллоидный диоксид кремния, тальк, пирогенный диоксид кремния, крахмал, производные крахмала и бентонит.

Термин "связующее" относится, в целом, к любой фармацевтически приемлемой пленке, которую можно использовать для связывания активного и инертного компонентов носителя друг с другом, с получением когезивных и дискретных частей. Примеры связующих агентов могут включать гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, повидон, коповидон, этилцеллюлозу, желатин и полиэтиленгликоль.

Термин "смазывающее вещество" относится, в целом, к веществу, которое добавляют к порошковой смеси для предотвращения налипания уплотненной порошкообразной массы на оборудование в процессе

таблетирования или инкапсулирования. Смазывающее вещество может способствовать извлечению таблетки из форм и может улучшать сыпучесть порошка. Примеры смазывающих веществ могут включать стеарат магния, стеариновую кислоту, диоксид кремния, жиры, стеарат кальция, полиэтиленгликоль, стearилфумарат натрия или тальк; и солибилизаторы, такие как жирные кислоты, включая лауриновую кислоту, олеиновую кислоту и C<sub>8</sub>/C<sub>10</sub> жирные кислоты.

В вариантах реализации, описанных в настоящем документе, также предложены наборы, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, необязательно в фармацевтически приемлемом носителе. В одном варианте реализации набор, в целом, содержит: (а) первый герметичный контейнер, содержащий соединение согласно настоящему изобретению, и (b) второй герметичный контейнер, содержащий разбавитель.

В некоторых вариантах реализации доза представлена относительно массы соединения согласно настоящему изобретению. В дополнительных вариантах реализации доза относится к фармацевтически приемлемым солям, гидратам и сольватам. Размер доз, описанных в настоящем документе, относится к общему введенному количеству; т.е. при введении более чем одного соединения, дозы могут соответствовать общему количеству введенных соединений. Пероральные композиции могут содержать от 10 до 95 мас.% активного ингредиента.

В некоторых вариантах реализации диапазон доз для перорального введения, в целом, составляет от примерно 0,001 до примерно 2000 мг соединения на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах реализации пероральная доза составляет от 0,01 до 100 мг на 1 кг массы тела, от 0,1 до 50 мг на 1 кг массы тела, от 0,5 до 20 мг на 1 кг массы тела или от 1 до 10 мг на 1 кг массы тела. В некоторых вариантах реализации пероральная доза составляет 5 мг соединения на 1 кг массы тела.

В дополнительных вариантах реализации доза составляет от примерно 10 до примерно 1000 мг, включая все диапазоны и поддиапазоны между указанными значениями, например от примерно 10 до примерно 900 мг, от примерно 10 до примерно 800 мг, от примерно 10 до примерно 700 мг, от примерно 10 до примерно 600 мг, от примерно 10 до примерно 500 мг, от примерно 10 до примерно 400 мг, от примерно 10 до примерно 300 мг, от примерно 10 до примерно 250 мг, от примерно 10 до примерно 200 мг, от примерно 10 до примерно 150 мг, от примерно 10 до примерно 100 мг, от примерно 10 до примерно 50 мг, от примерно 50 до примерно 900 мг, от примерно 50 до примерно 800 мг, от примерно 50 до примерно 700 мг, от примерно 50 до примерно 600 мг, от примерно 50 до примерно 500 мг, от примерно 50 до примерно 400 мг, от примерно 50 до примерно 300 мг, от примерно 50 до примерно 250 мг, от примерно 50 до примерно 200 мг, от примерно 50 до примерно 150 мг, от примерно 50 до примерно 100 мг, от примерно 100 до примерно 900 мг, от примерно 100 до примерно 800 мг, от примерно 100 до примерно 700 мг, от примерно 100 до примерно 600 мг, от примерно 100 до примерно 500 мг, от примерно 100 до примерно 400 мг, от примерно 100 до примерно 300 мг, от примерно 100 до примерно 250 мг, от примерно 100 до примерно 200 мг, от примерно 100 до примерно 150 мг, от примерно 150 до примерно 200 мг, от примерно 150 до примерно 250 мг, от примерно 150 до примерно 300 мг, от примерно 150 до примерно 400 мг, от примерно 150 до примерно 500 мг, от примерно 150 до примерно 600 мг, от примерно 150 до примерно 700 мг, от примерно 150 до примерно 800 мг, от примерно 150 до примерно 900 мг, от примерно 200 до примерно 300 мг, от примерно 200 до примерно 400 мг, от примерно 200 до примерно 500 мг, от примерно 200 до примерно 600 мг, от примерно 200 до примерно 700 мг, от примерно 200 до примерно 800 мг, от примерно 200 до примерно 900 мг, от примерно 300 до примерно 400 мг, от примерно 300 до примерно 500 мг, от примерно 300 до примерно 600 мг, от примерно 300 до примерно 700 мг, от примерно 300 до примерно 800 мг, от примерно 300 до примерно 900 мг, от примерно 400 до примерно 500 мг, от примерно 400 до примерно 600 мг, от примерно 400 до примерно 700 мг, от примерно 400 до примерно 800 мг, от примерно 400 до примерно 900 мг, от примерно 500 до примерно 600 мг, от примерно 500 до примерно 700 мг, от примерно 500 до примерно 800 мг, от примерно 500 до примерно 900 мг, от примерно 600 до примерно 700 мг, от примерно 600 до примерно 800 мг, от примерно 600 до примерно 900 мг, от примерно 700 до примерно 800 мг, от примерно 700 до примерно 900 мг, от примерно 800 до примерно 900 мг, от примерно 900 до примерно 1000 мг. В конкретных вариантах реализации указанный диапазон составляет от примерно 150 до примерно 400 мг.

В дополнительных вариантах реализации доза составляет 10, 25, 50, 60, 70, 75, 80, 85, 90, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 225, 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 или 1000 мг.

Способы лечения.

В настоящем описании предложены также способы лечения болезни Альцгеймера, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли, субъекту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в этом. Соответственно, родственный аспект настоящего описания относится к предупреждению и/или лечению болезни Альцгеймера у людей посредством введения эффективного количества соединения или композиции согласно настоящему описанию человеку, нуждающемуся в этом.

В настоящем описании также предложены способы лечения вышеуказанного заболевания, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения или композиции, содержащей его, субъекту, предпочтительно человеку, нуждающемуся в этом, где указанный пациент является гетерозиготным или гомозиготным по аллели ApoE4 (или ε4) (т.е. ApoE4-положительные пациенты).

Идентификацию ApoE4-положительных пациентов можно проводить любым подходящим спосо-

бом, обеспечивающим возможность определения наличия у пациента одной или двух копий аллели ApoE4 (или  $\epsilon 4$ ). В конкретных аспектах используют технологию секвенирования для определения генотипа пациента перед введением соединения.

В некоторых вариантах реализации эффективность соединения можно определять с помощью ADAS-cog (подшкалы оценки когнитивной функции при болезни Альцгеймера). ADAS разработана для измерения тяжести большинства важных симптомов болезни Альцгеймера (AD). Ее подшкала ADAS-cog является наиболее распространенным инструментом проверки когнитивной функции, используемым в клинических испытаниях ноотропных средств. Она состоит из 11 заданий, в которых измеряют нарушение памяти, речи, праксиса, внимания и других когнитивных способностей, которые зачастую называют главными симптомами AD. ADAS-Cog способствует оценке познавательной функции и обеспечивает дифференциацию между нормальной когнитивной функцией и нарушенной когнитивной функцией. Она особенно подходит для определения степени когнитивного нарушения и может облегчать оценку стадии болезни Альцгеймера у пациента на основании его ответов и баллов. ADAS-Cog можно использовать в клинических испытаниях для определения постепенного улучшения или ухудшения когнитивной функции. Увеличение оценки ADAS-Cog по сравнению с плацебо свидетельствует об улучшении когнитивной функции.

Соединения или композицию, содержащую соединения, можно вводить один раз, два раза, три раза или четыре раза в сутки, используя любой подходящий способ, описанный выше. Кроме того, в некоторых вариантах реализации введение или лечение соединениями в соответствии с любой из формул, описанных в настоящем документе, можно продолжать в течение нескольких недель; например, обычно лечение продолжают в течение по меньшей мере 2, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 28, 32, 36, 40, 44, 48, 52, 56, 60, 64, 68, 72, 76, 80, 84, 88, 92, 96, 100 или 104 недель. В дополнительных вариантах реализации введение или лечение соединениями в соответствии с любой из формул, описанных в настоящем документе, можно продолжать в течение нескольких месяцев; например, обычно лечение продолжают в течение по меньшей мере 2, 4, 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20 или 24 месяцев. В дополнительных вариантах реализации введение или лечение соединениями в соответствии с любой из формул, описанных в настоящем документе, можно продолжать неопределенный период времени. В дополнительных вариантах реализации введение или лечение соединениями в соответствии с любой из формул, описанных в настоящем документе, можно продолжать до улучшения оценки ADAS-Cog примерно в 1,5-4,5 раза. В некоторых аспектах улучшение оценки составляет примерно 1,5 раза, примерно 2,0, примерно 3,5, примерно 4,0, примерно 4,5, примерно 5,0, примерно 7,5, примерно 10,0, примерно 15,0 раза. В конкретных аспектах улучшение составляет примерно 1,5-10,0 раза.

В дополнительных вариантах реализации введение или лечение соединениями в соответствии с любой из формул, описанных в настоящем документе, можно продолжать до появления метаболита 3-сульфопропановой кислоты в плазме. Присутствие метаболита можно обнаруживать и количественно определять биоаналитическими методами ЖХ/МС/МС.

В конкретном варианте реализации соединения или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в неплотно наполненной капсуле, которая обеспечивает продолжительный период полувыведения. Например, 3-сульфопропановая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль, доставленные в виде неплотно наполненной капсулы, обеспечивают период полувыведения от примерно 10 до примерно 18 ч.

#### Примеры

Пример 1. Молекулярное моделирование.

Связывание соединений согласно настоящему изобретению моделировали с помощью Schrodinger Maestro версии 10.1.013. Полученная модель демонстрирует, что соединения связываются с тем же сайтом(ами) связывания на A $\beta$ 42, что и 3-APS (трамипролат). Поверхностные взаимодействия связывающего сайта взаимодействуют с такой же энергией, как показано на схеме электростатического потенциала. Кроме того, указанные соединения взаимодействуют с Lys16, который играет главную роль в нейротоксичности, агрегации и распределении конформеров A $\beta$ 42.

Пример 2. Анализ связывания.

Соединения согласно настоящему изобретению подвергали скринингу с помощью масс-спектрометрических ("МС") анализов связывания для оценки способности соединений связывать указанный белок.

Получение образцов.

Примерно 1 мг соединения разбавляли в 1 мл воды MilliQ и энергично перемешивали на вортексе в течение 2 мин до полного растворения. Затем образец разбавляли с получением раствора с концентрацией примерно 2200 пмоль/мкл.

1 мг рекомбинантного человеческого  $\beta$ -амилоидного пептида (1-42) производства BioLegend (чистота 99%, кат. № 843801) разбавляли в 200 мкл воды MilliQ и энергично перемешивали на вортексе в течение 2 мин для солиubilизации пептида с получением раствора с концентрацией 5 мг/мл. Затем образцы разбавляли до конечной концентрации 44 пмоль/мкл перед смешиванием с раствором лекарства.



Затем образцы смешивали друг с другом с получением конечной концентрации пептида 22 пмоль/мкл (x) и 1100 пмоль/мкл отдельных соединений (50x).

Образцы напрямую вводили в масс-спектрометр после добавления в готовый раствор 50 мкл 10% муравьиной кислоты для повышения ионизации.

Измерительные приборы.

Сбор данных проводили с помощью времяпролетного масс-спектрометра Waters (Q-TOF Micro). Данные записывали в режиме сканирования для обеспечения возможности обнаружения пептида. Образцы вводили при комнатной температуре.

Условия масс-спектрометра поддерживали постоянными в ходе всего эксперимента для обеспечения согласованности данных.

Условия Qtof Waters были следующими:

положительная полярность в режиме чувствительности,

капиллярное напряжение=3,5 кВ,

скорость потока газа десольватации=500 л/ч,

газовый поток в конусе=50 л/ч,

температура источника=150°C,

температура десольватации=60°C,

напряжение на пробоотборном конусе=35 В,

напряжение на экстракционном конусе=3 В,

диапазон масс=от 1475 до 2000 m/z.

Образцы напрямую вводили в масс-спектрометр со скоростью потока 20 мкл/мин, используя встроенный шприцевой насос и шприц Hamilton объемом 1 мл, и время записи поддерживали равным 2 мин.

Анализ образца.

По завершении сбора данных образцов проводили анализ исходных данных, используя Water Mass-Lynx 4.1, SCN744. Определяли стехиометрию связывания и полуколичественную оценку связывания сравнивали с холостой пробой.

Результаты вышеописанного анализа для испытанных соединений представлены в табл. 1.

Таблица 1

Данные связывания соединений согласно настоящему изобретению

Номер соединения	Точная масса	Количество молекул, связанных с Аβ42	Полуколичественная оценка
2030	283,09	[+1]	[+]
2034	341,09	Отсутствие наблюдаемого связывания	-
2037	281,06	[+1]	[+]
2083	284,08	[+2]	[++]
2084	208,05	[+5]	[+++++]
2085	250,10	[+4]	[++++]
2087	282,09	[+4]	[++++]
2055	284,08	[+4]	[++++]
2059	282,09	[+2]	[++]
2061	266,06	[+4]	[++++]
2077	277,11	[+4]	[++++]

Пример 3. Влияние краткосрочного лечения на взрослых трансгенных мышей CRND8, сверхэкспрессирующих βAPP.

У трансгенных мышей TgCRND8, экспрессирующих белок-предшественник амилоида (hAPP) человека, развивалась патология, напоминающая болезнь Альцгеймера. В частности, отмечены высокие уровни Аβ40 и Аβ42 в плазме и головном мозге указанных животных в возрасте 8-9 недель с последующим ранним накоплением амилоидных бляшек, подобных сенильным бляшкам, наблюдаемым у пациентов с AD. Указанные животные также демонстрируют прогрессирующее нарушение когнитивных функций параллельно с возникновением дегенеративных изменений. См., например, (Chishti, et al., J. Biol. Chem. 276, 21562-70 (2001)).

Исследовали краткосрочный терапевтический эффект 19 соединений согласно настоящему изобретению. Указанные соединения вводили в течение 14- или 28-дневного периода, по окончании которого определяли уровни пептидов Аβ в плазме и головном мозге животных TgCRND8.

В данном примере использовали самцов и самок трансгенных мышей из 3 и 4 поколений B6C3F1 и им ежедневно подкожно или перорально вводили одно из нескольких соединений в течение 14 или 28 дней. Для определения указанных животных из 3 и 4 поколения возвратного скрещивания в данном протоколе использовали следующие сокращения: TgCRND8-2.B6C3F1 (N<sub>3</sub>); TgCRND8-2.B6C3F1 (N<sub>4</sub>).

Контрольные животные (группа 1) состояли из животных, не использовавшихся ранее в опытах,

TgCRND8-2.B6C3F1 (N<sub>3</sub>) в возрасте 11±1 недель. Указанных мышей использовали для определения уровней Аβ в плазме и головном мозге трансгенных мышей, не использовавшихся ранее в опытах, в начале лечения.

Начиная с 11-недельного возраста (±1 неделя) животным ежедневно вводили соответствующее лечение в течение 14 или 28 дней (группы 2-21) в дозе 250 мг/кг в 10 мл/кг только носителя (вода; группа 2) или только 1% метилцеллюлозы (группа 21). Способ введения был подкожным для водорастворимых соединений и пероральным для соединений, солюбилизированных в 1% метилцеллюлозы (МЦ 1%). По окончании периода лечения собирали плазму и перфузированный головной мозг для количественного определения уровней Аβ.

#### Система для проведения испытаний

Виды:	Мыши
Линия:	TgCRND8-2.B6C3F1 (N <sub>3</sub> ) и (N <sub>4</sub> )
Генотип:	hAPP +/-
Пол:	Самцы и самки
Возраст на 1 день:	11 ± 1 недель
Масса тела на 1 день:	от 10 до 30 г
Количество животных /группа на 1 день:	Исходное значение:8
Обработанные носителем и лекарством:	12-15
Поставщики:	Основателей TgCRND8-2 приобретали в Центре научных исследований по вопросам нейродегенеративных заболеваний, университет Торонто. Инбредных B6C3F1 приобретали у компании Charles River (Квебек, Канада).

Мышей, использованных в данном исследовании, получали из воспроизводственной колонии в Институте Armand Frappier и акклиматизировали в условиях содержания животных перед началом исследования. Животных распределяли в соответствии с возрастом и полом на следующие экспериментальные группы

#### Группы мышей

Группа №	Лечение	Суточная доза (мг/кг)	Продолжительность лечения (дней)
1	Контрольная группа	НО	НО
2	Вода	НО	14 и 28
4	BY	250	14 и 28
6	CV	250	14 и 28
12	CY	НО	14 и 28
15	BW	250	14 и 28
16	BZ	250	14 и 28
18	BX	250	14 и 28
20	DC	250	14 и 28
21	Метилцеллюлоза 1%	100	14 и 28
22	DD	250	14 и 28
23	DH	250	14 и 28
24	DM	250	14 и 28
25	DX	250	14 и 28
26	DY	250	14 и 28
27	DZ	250	14 и 28
28	ED	250	14 и 28
29	EG	250	14 и 28

Наблюдение здоровья животных.

Всех животных ежедневно обследовали на признаки наличия болезни, когда их брали утром на ежедневное лечение, и два раза в сутки для проверки гибели животных (один раз в сутки по выходным и праздникам). Тщательный осмотр проводили в начале лечения, один раз в неделю в течение исследования и один раз перед окончательными процедурами. При необходимости проводили более частый осмотр. Гибель и все индивидуальные клинические признаки записывали по отдельности. Индивидуальную массу тела записывали при рандомизации, один раз в неделю в течение исследования и один раз

перед окончательными процедурами.

Сбор образцов.

В возрасте  $11 \pm 1$  неделя для контрольной группы и по окончании периода лечения (14 или 28 дней) для групп 2-21, через 24 ч после последнего введения соединения животных усыпляли и собирали образцы. Кровь объемом примерно 500 мкл собирали из орбитальной пазухи и хранили на льду до центрифугирования при  $4^\circ\text{C}$  минимальной скоростью 3000 об/мин в течение 10 мин.

Образцы плазмы сразу замораживали и хранили при  $-80^\circ\text{C}$  до анализа. Головной мозг извлекали, замораживали и хранили при  $-80^\circ\text{C}$  до анализа.

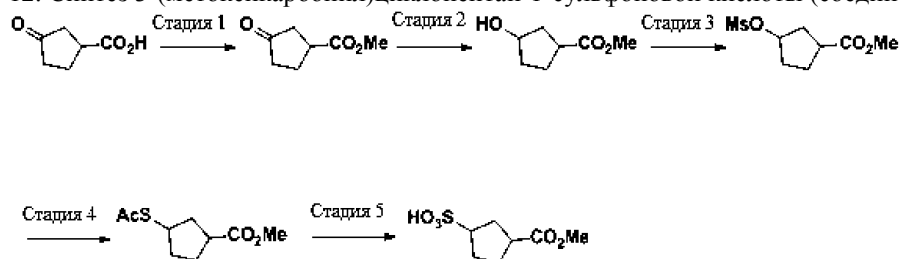
Измерение уровней Аβ.

Головной мозг взвешивали в замороженном состоянии и гомогенизировали с 4 объемами ледяного 50 мМ буфера Tris-Cl с pH 8,0, с коктейлем ингибиторов протеазы (4 мл буфера на 1 г влажного головного мозга). Образцы центрифугировали при 15000 g в течение 20 мин и переносили надосадочный раствор в чистую пробирку. 150 мл каждого надосадочного раствора смешивали с 250 мкл 8М гуанидин-HCl/50 мМ Tris-HCl, pH 8,0 (отношение 0,6 об. надосадочного раствора:1 об. 8М гуанидиний/Tris-HCl, 50 мМ, pH 8,0) и добавляли 400 мкл 5М гуанидиний/Tris-HCl, 50 мМ, pH 8,0. Пробирки перемешивали на вортексе в течение 30 с и замораживали при  $80^\circ\text{C}$ . Параллельно обрабатывали осадок в пробирке 7 об. 5М гуанидин-HCl/50 мМ Tris-HCl, pH 8,0 (7 мл гуанидина на 1 г влажного головного мозга), перемешивали на вортексе в течение 30 мин и замораживали при  $80^\circ\text{C}$ . Образцы оттаивали при комнатной температуре, обрабатывали ультразвуком при  $80^\circ\text{C}$  в течение 15 мин и снова замораживали. Цикл повторяли 3 раза до достижения однородности и снова охлаждали образцы до  $80^\circ\text{C}$  до анализа.

Уровни Аβ оценивали в образцах плазмы и головного мозга с помощью твердофазного иммуноферментного анализа, используя флуориметрические наборы для твердофазного иммуноферментного анализа человеческого Аβ40 и Аβ42 компании Biosource (кат. № 89-344 и 89-348) по рекомендованным методикам производителя. Образцы оттаивали при комнатной температуре, обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин при  $80^\circ\text{C}$  (обработка ультразвуком гомогенатов головного мозга; образцы плазмы не обрабатывали ультразвуком) и хранили на льду. Пептиды Аβ улавливали, используя 100 мкл разбавленных образцов для внесения на планшет, и инкубировали без встряхивания при  $4^\circ\text{C}$  в течение ночи. Образцы аспирировали и 4 раза, промывали лунки промывочным буфером из набора для твердофазного иммуноферментного анализа Biosource. Добавляли анти-Аβ40 или анти-Аβ42 кроличью поликлональную антисыворотку (специфическую к пептиду Аβ40 или Аβ42) (100 мл) и инкубировали планшет при комнатной температуре в течение 2 ч при встряхивании. Лунки аспирировали и 4 раза промывали, затем добавляли 100 мкл антикроличьего антитела, меченного щелочной фосфатазой, и инкубировали при комнатной температуре в течение 2 ч при встряхивании. Затем планшеты 5 раз промывали и добавляли на планшет флуоресцентный субстрат (100 мкл). Планшет инкубировали в течение 35 мин при комнатной температуре и считывали планшет, используя титровальный планшет-ридер, при длине волны возбуждения 460 нм и испускания 560 нм.

Соединения оценивали на основании их способности модулировать уровни пептидов Аβ в плазме и содержанию церебральных растворимых/нерастворимых веществ в головном мозге. Уровни Аβ, наблюдаемые в плазме и головном мозге животных, подверженных лечению, нормировали, используя значения контрольных групп, обработанных носителем (водой) или метилцеллюлозой, и классифицировали в соответствии с силой фармакологического эффекта. Результаты демонстрируют уровни пептидов Аβ в плазме и головного мозга мышей TgCRND8, обработанных в течение 14 дней или 28 дней соединениями согласно настоящему изобретению.

Пример 12. Синтез 3-(метоксикарбонил)циклопентан-1-сульфоновой кислоты (соединение 2028).



Соединение 2028

Стадия 1. Синтез метил-3-оксоциклопентан-1-карбоксилата.

3-Оксоциклопентан-1-карбоновую кислоту (10,0 г, 78,13 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (100 мл) и охлаждали раствор до  $0^\circ\text{C}$ . Затем добавляли серную кислоту (2 мл) и нагревали смесь при  $80^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и гасили полученное неочищенное вещество водой (100 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 100$  мл) и снова промывали объединенный фильтрат

насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1×100 мл), затем водой (1×100 мл). Затем органический экстракт сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости (10,0 г, 91,0%). ЖХ-МС: УФ-неактивное соединение. МС, рассчитано для [М] 142,06 и найдено [М+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup> 159,96.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 3,73 (с, 3H), 3,17-3,09 (м, 1H), 2,55-2,24 (м, 4H), 2,21-2,04 (м, 2H).

Стадия 2. Синтез метил-3-гидроксициклопентан-1-карбоксилата.

Метил-3-оксоциклопентан-1-карбоксилат (1,0 г, 7,04 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем добавляли боргидрид натрия (0,32 г, 8,45 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь в течение 12 ч. Во время перемешивания температуру системы оставляли постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический экстракт отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением неочищенного остатка. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-25% этилацетата в гексане в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости (0,7 г, 70,0%). ИДСР-МС: чистота 98,23%. МС, рассчитано для [М] 144,08 и найдено [М+H]<sup>+</sup> 145,00.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,31 (шс, 1H), 3,70-3,67 (м, 3H), 2,89-2,79 (м, 1H), 2,09-1,74 (м, 6H).

Стадия 3. Синтез метил-3-((метилсульфонил)окси)циклопентан-1-карбоксилата.

Метил-3-гидроксициклопентан-1-карбоксилат (0,7 г, 4,86 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (10 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли метансульфонилхлорид (0,56 мл, 7,29 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (2,0 мл, 14,58 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали смесь в течение 4 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Органический экстракт отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-25% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (0,70 г, 70,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,15 (с, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,0 (с, 3H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,34-1,86 (м, 6H).

Стадия 4. Синтез метил-3-(ацетилтио)циклопентан-1-карбоксилата.

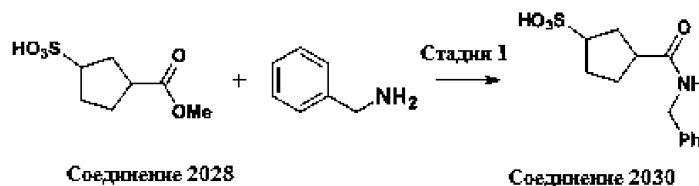
Метил-3-((метилсульфонил)окси)циклопентан-1-карбоксилат (6,6 г, 29,72 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (66 мл). Добавляли тиоацетат калия (5,0 г, 44,59 ммоль, 1,5 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (66 мл). Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×132 мл). Органический экстракт снова промывали холодной водой (1×132 мл), затем холодным насыщенным соевым раствором (1×132 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-12% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветной жидкости (3,4 г, 57,0%). ЖХ-МС: чистота [(35,99%+62,89%), смесь цис-изомера и транс-изомера]. МС, рассчитано для [М] 202,07 и найдено [М+H]<sup>+</sup> 202,99.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 3,86-3,77 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,07-2,97 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,32-1,78 (м, 4H), 1,77-1,6 (м, 1H).

Стадия 5. Синтез 3-(метоксикарбонил)циклопентан-1-сульфоновой кислоты (соединение 2028).

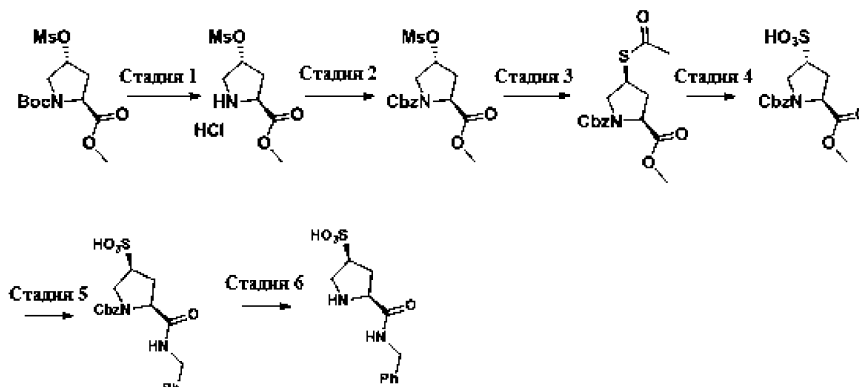
Метил-3-(ацетилтио)циклопентан-1-карбоксилат (3,3 г, 16,33 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в AcOH (30 мл). Добавляли тригидрат ацетата натрия (2,22 г, 16,33 ммоль, 1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (16,6 мл, 146,97 ммоль, 9,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (30 мл) и промывали этилацетатом (2×30 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом с получением 2,9 г неочищенного соединения. 0,3 г неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на препаративной колонке Atlantis HILIC. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 2028 в виде белого твердого вещества (0,03 г, 10,0%). ИДСР-МС: чистота 95,68%.

Пример 14. Синтез 3-(бензилкарбамоил)циклопентан-1-сульфоновой кислоты (соединение 2030).



Соединение 2028 (0,3 г, 1,44 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в бензилаmine (3,0 мл) и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (2×10 мл) и этилацетатом (2×10 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением соединения 2030 в виде белого твердого вещества (0,03 г, 7,35%). ЖХМС: чистота 99,60%.

Пример 15. Синтез соединения 2055.



Стадия 1. Синтез метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида.

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (30,0 г, 92,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (150 мл) и перемешивали смесь в течение 48 ч, и во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром и пентаном. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (23,4 г, 98,0%). ЖХМС: УФ-неактивное соединение. МС, рассчитано для [M] 223,05 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 224,16.

Стадия 2. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.

Метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (23,0 г, 88,8 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ДХМ (230 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (124,0 мл, 888,0 ммоль, 10,0 экв.) и CbzCl (50% раствор в толуоле, 33,4 мл, 97,7 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь в течение 72 ч. Во время перемешивания температуру системы оставляли постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества смесь разбавляли холодной водой (230 мл), органический экстракт отделяли и промывали холодной водой (2×230 мл). Затем сушили органический экстракт над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 0-5% метанола в ДХМ в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости (22,3 г, 70,0%). ЖХМС: чистота 91,58%. МС, рассчитано для [M] 357,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 358,05.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,32 (м, 5H), 5,30-5,03 (м, 3H), 4,56-4,48 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 2H), 3,78 (с, 1,5H), 3,56 (с, 1,5H), 3,04-3,02 (д, J=8,8 Гц, 3H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,31-2,27 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 3b (22,3 г, 62,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (220 мл). Добавляли тиоацетат калия (10,7 г, 93,8 ммоль, 1,5 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (220 мл). Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×440 мл). Органический экстракт снова промывали водой (1×440

мл), затем насыщенным соевым раствором (1×440 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230–400 меш, используя градиент 0–15% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой вязкой жидкости (14,5 г, 69,0%). ЖХМС: чистота 85,24%. МС, рассчитано для [M] 337,10 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 338,04.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36–7,31 (м, 5H), 5,22–5,03 (м, 2H), 4,46–4,39 (м, 1H), 4,11–3,96 (м, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,58 (с, 1,5H), 3,45–3,38 (м, 1H), 2,80–2,69 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,03–1,96 (м, 1H).

Стадия 4. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 4b (1,5 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в AcOH (15 мл). Добавляли тригидрат ацетата натрия (0,6 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,53 мл, 40,1 ммоль, 9,0 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (15 мл) и промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом с получением 1,44 г неочищенного соединения. 0,1 г неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,05 г, 47,4%). ЖХМС: чистота 97,81%. МС, рассчитано для [M] 343,35 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 344,03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,47–7,38 (м, 5H), 5,23–5,05 (м, 2H), 4,63–4,54 (м, 1H), 4,07–3,97 (м, 1H), 3,76 (с, 1,5H), 3,61 (с, 1,5H), 3,77–3,61 (м, 2H), 2,80–2,72 (м, 1H), 2,41–2,35 (м, 1H).

Стадия 5. Синтез (3S,5S)-5-(бензилкарбамоил)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

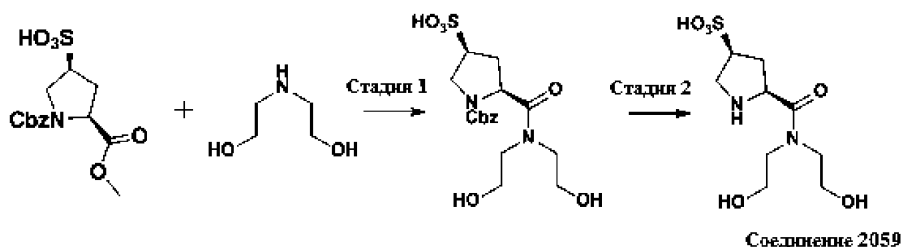
(3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту (0,3 г, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в бензилаmine (3,0 мл) и нагревали смесь при 50°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл), выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×9 мл). Затем остаток сушили под вакуумом с получением 0,3 г неочищенного соединения. 0,1 г неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,029 г, 23,5%). ЖХМС: чистота 96,91%. МС, рассчитано для [M] 418,12 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 419,10.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,41–7,22 (м, 10H), 5,19–5,03 (м, 2H), 4,46–4,02 (м, 4H), 3,77–3,75 (м, 1H), 3,69–3,62 (м, 1H), 2,75 (шс, 1H), 2,31–2,26 (м, 1H).

Стадия 6. Соединение 2055.

Промежуточное соединение из предыдущей стадии (1,0 экв.) растворяли в метаноле в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50% мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали метанолом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в воде и фильтровали через шприцевой фильтр с размером отверстий 0,2 мкм. Фильтрат концентрировали и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением конечного соединения.

Пример 16. Синтез соединения 2059.



Стадия 1. Синтез (3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(бис(2-гидроксиэтил)карбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

(3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту (0,45 г, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2'-азандиилбис(этан-1-ол) (0,41 г, 3,9 ммоль, 3,0 экв.) смешивали и нагревали смесь при 80°C в течение 6 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (3×10 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 1,0 г неочищенного соединения. 0,5 г полученного неочищенного

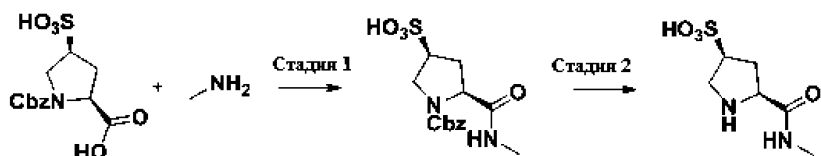
соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,075 г, 27,5%). ЖХМС: чистота 97,30%. МС, рассчитано для [M] 416,13 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 417,20.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,48-7,38 (м, 5H), 5,16-5,06 (м, 2H), 4,89-4,84 (м, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 3,80-3,22 (м, 10H), 2,73 (м, 1H), 2,16 (м, 1H).

Стадия 2. Соединение 2059.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 17. Синтез соединения 2056.



Соединение 2056

Стадия 1. Синтез (3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метилкарбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

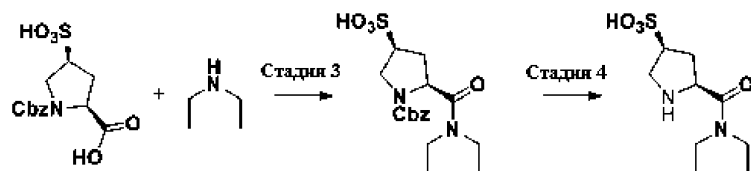
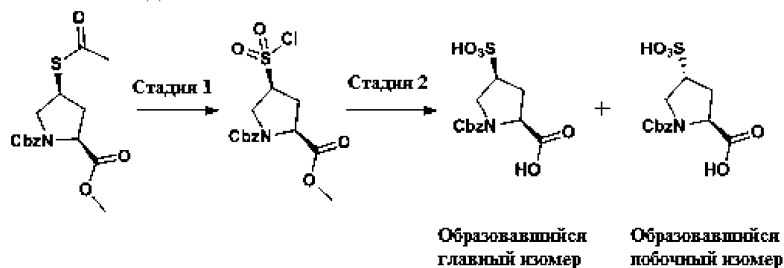
(2S,4S)-1-((Бензилокси)карбонил-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (1,0 мл, 7,26 ммоль, 6,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Добавляли гидрохлорид метиламина А\_5 (0,164 г, 2,42 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (3×12 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3 г неочищенного соединения. 1,15 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде грязновато-белого твердого вещества (0,037 г, 18,1%). ЖХМС: чистота 96,95%. МС, рассчитано для [M] 342,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 343,16.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,45-7,36 (м, 5H), 5,22-5,01 (м, 2H), 4,39-4,34 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,79-3,59 (м, 2H), 2,74 (с, 1,5H), 2,71-2,59 (м, 1H), 2,56 (с, 1,5H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Стадия 2. Соединение 2056.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 18. Синтез соединения 2057.



Соединение 2057

Стадия 1. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(хлорсульфонил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(ацетилтило)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,5 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в этаноле (15,0 мл) и охлаждали смесь до -10°C. Затем реакционную смесь продували газообразным хлором в течение 15 мин, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь гасили водой (15 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический экстракт снова промывали водой (1×30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при

пониженном давлении с получением указанного в заголовке продукта в виде коричневой жидкости (2,0 г, неочищенный). Полученный неочищенный продукт использовали в таком виде без дополнительной очистки. ЖХМС: чистота 26,78% +26,18% (аналог сложного этилового эфира, который образовался вследствие транс-эстерификации на стадии 1). МС, рассчитано для [M] 361,04 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 361,97.

Стадия 2. Синтез (2S,4S)-1-((бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновой кислоты.

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(хлорсульфонил)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (0,3 г, неочищенный, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси ТГФ и воды (1:1, 6,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,105 г, 2,49 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 4 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (6 мл) и промывали ДХМ (2×12 мл). Полученный водный слой подкисляли амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 2 и отфильтровывали. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 0,235 г неочищенного соединения. 0,1 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Atlantis HILIC. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта (цис-изомера) и побочной примеси (транс-изомера) в виде белого твердого вещества (0,048 г, 41,4%). ЖХМС: чистота 75,49% (цис-изомер)+22,95% (транс-изомер). МС, рассчитано для [M] 329,06 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 330,05.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,47-7,41 (м, 5H), 5,19-5,09 (м, 2H), 4,53-4,46 (м, 1H), 4,06-3,58 (м, 3H), 2,83-2,66 (м, 1H), 2,47-2,28 (м, 1H).

Стадия 3. Синтез (3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(диэтилкарбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

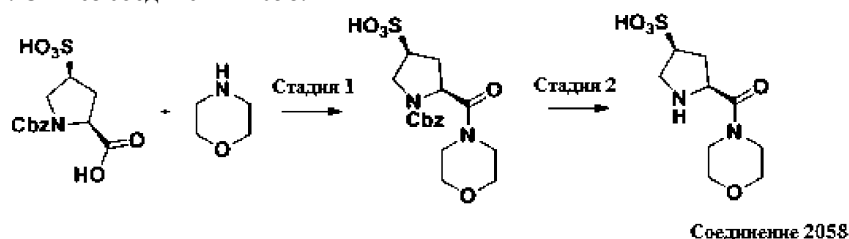
(2S,4S)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (0,5 мл, 3,63 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли диэтиламин (0,134 г, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (3×12 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 1,6 г неочищенного соединения. 0,8 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (0,022 г, 9,6%). ЖХМС: чистота 92,81%. МС, рассчитано для [M] 384,14 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 385,21.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,46-7,36 (м, 5H), 5,12-5,01 (м, 2H), 4,03 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,63-3,60 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,32-3,20 (м, 3H), 3,09 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,29-1,24 (м, 1H), 1,14-1,10 (м, 1H), 0,97-0,90 (м, 4H).

Стадия 4. Соединение 2057.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 19. Синтез соединения 2058.



Стадия 1. Синтез (3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

(2S,4S)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (0,5 мл, 3,63 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли морфолин (0,159 г, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 48 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (3×12 мл).

Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 3,0 г неочищенного соединения. 1,5 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде грязновато-белого твердого вещества (0,02 г, 8,3%). ЖХМС: чистота 96,61%. МС, рассчитано для [M] 398,11 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 399,17.

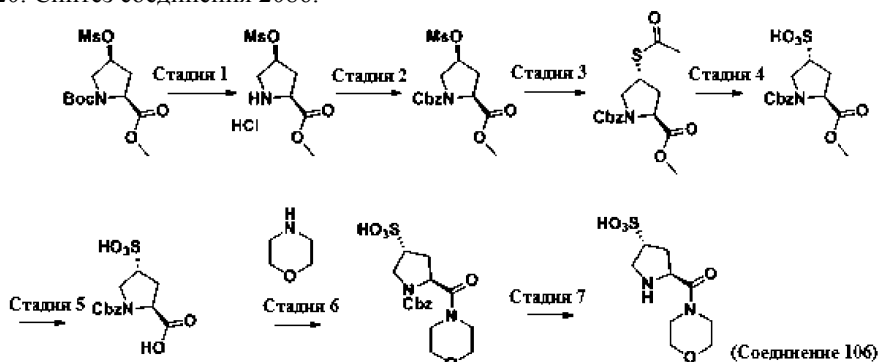


<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,46-7,40 (м, 5H), 5,17-5,02 (м, 2H), 4,96-4,89 (м, 1H), 4,08-4,04 (м, 1H), 3,81-3,29 (м, 10H), 2,76-2,70 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H).

Стадия 2. Соединение 2058.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 20. Синтез соединения 2086.



Стадия 1. Синтез метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида.

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (30,0 г, 92,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (150 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с 10% смесью этанола в диэтиловом эфире. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (18,6 г, 77,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,21-10,17 (шс, 2H), 5,39 (с, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,50 (совпадает с пиком растворителя, 1H).

Стадия 2. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.

Метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид (18,0 г, 69,5 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ДХМ (180 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (97,0 мл, 695,0 ммоль, 10,0 экв.) и CbzCl (50% раствор в толуоле, 26,0 мл, 76,5 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Во время перемешивания температуру системы оставляли постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества смесь разбавляли холодной водой (180 мл), органический экстракт отделяли и промывали холодной водой (2×180 мл). Затем сушили органический экстракт над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 10-40% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной вязкой жидкости (22,0 г, 88,7%). ЖХМС: чистота 83,38%. МС, рассчитано для [M] 357,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 358,07.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,32 (м, 5H), 5,25-5,08 (м, 3H), 4,60-4,51 (дд, J=8,0 Гц, 2H), 3,87-3,85 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,66 (с, 1,5H), 3,00 (с, 3H), 2,62-2,46 (м, 2H).

Стадия 3. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилата.

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (22,0 г, 61,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (220 мл). Добавляли тиоацетат калия (10,5 г, 92,4 ммоль, 1,5 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 24 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (220 мл). Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×440 мл). Органический экстракт снова промывали водой (1×440 мл), затем насыщенным соевым раствором (1×440 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 0-15% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневой вязкой жидкости (14,1 г, 68,0%). ЖХМС: чистота 98,01%. МС, рассчитано для [M] 337,10 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 338,03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,28 (м, 5H), 5,21-5,02 (м, 2H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,76 (с, 1,5H), 3,59 (с, 1,5H), 3,51-3,41 (дд, J=5,0 Гц, 36,4 Гц, 1H), 2,43-2,41 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,27-2,23 (м, 1H).

Стадия 4. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-суль-

фоновой кислоты.

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилат (1,5 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в AcOH (15 мл). Добавляли тригидрат ацетата натрия (0,6 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,6 мл, 44,5 ммоль, 10,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (15 мл) и промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом с получением 1,5 г неочищенного соединения. 0,25 г неочищенного соединения очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией на системе очистки Agela SheetaH, используя колонку AQ C18 (20-35 мкм, 12 г) и градиент 0-17% воды в MeCN в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,06 г, 23,5%). ЖХМС: чистота 90,93%. МС, рассчитано для [M] 343,07 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 344,00.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,45-7,36 (м, 5H), 5,24-5,04 (м, 2H), 4,67-4,58 (м, 1H), 3,92-3,85 (дд, J=6,8 Гц, 2H), 2,40 Гц, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,62 (с, 1,5H), 3,75-3,72 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H).

Стадия 5. Синтез (2S,4R)-1-((бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновой кислоты.

(3R,5S)-1-((Бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту (0,3 г, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси ТГФ и воды (1:1, 6,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,11 г, 2,61 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (6 мл) и промывали ДХМ (2×12 мл). Полученный водный слой подкисляли амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 2 и отфильтровывали. Водный слой концентрировали при пониженном давлении и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ на колонке Atlantis HILIC. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,045 г, 15,7%). ЖХМС: чистота 99,23%. МС, рассчитано для [M] 329,06 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 329,92.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,48-7,40 (м, 5H), 5,20-5,16 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H).

Стадия 6. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(морфолин-4-карбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

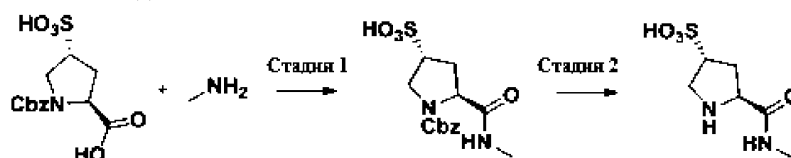
(2S,4R)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (0,5 мл, 3,63 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли морфолин (0,159 г, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали этилацетатом (2×12 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5 г неочищенного соединения. 0,75 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде грязновато-белого твердого вещества (0,05 г, 20,0%). ЖХМС: чистота 98,50%. МС, рассчитано для [M] 398,11 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 399,15.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,47-7,39 (м, 5H), 5,10-5,01 (м, 2H), 4,95-4,89 (м, 1H, совпадает с пиком растворителя), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,81-3,67 (м, 2H), 3,62-3,57 (м, 4H), 3,49-3,38 (м, 3H), 3,32-3,28 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 1H).

Стадия 7. Соединение 2086.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 21. Синтез соединения 2084.



Соединение 2084

Стадия 1. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метилкарбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

(2S,4R)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (0,8 мл, 6,05 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли гидроксид метиламина (0,164 г, 2,42 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч,

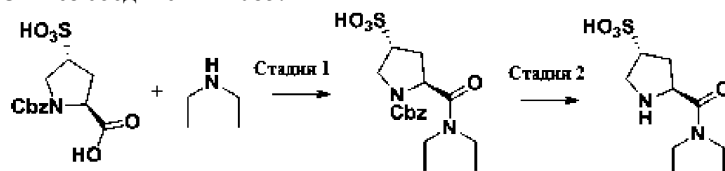
оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали этилацетатом (3×12 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (0,035 г, 17,0%). ЖХМС: чистота 98,72%. МС, рассчитано для [M] 342,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 343,12.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,46-7,36 (м, 5H), 5,19-5,02 (м, 2H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,77-3,59 (м, 2H), 2,75 (с, 1,5H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,56 (с, 1,5H), 2,25-2,19 (м, 1H).

Стадия 2. Соединение 2084.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 22. Синтез соединения 2085.



Соединение 2085

Стадия 1. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(диэтилкарбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

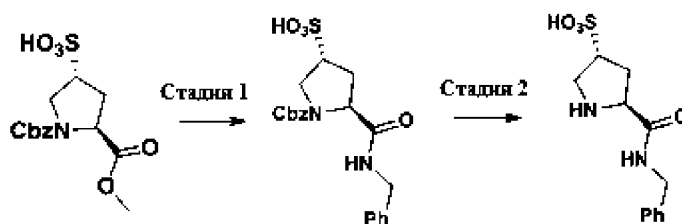
(2S,4R)-1-((Бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновую кислоту (0,4 г, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (4,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли циклический ангидрид 1-пропанфосфоновой кислоты (50% в этилацетате, 1,15 мл, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и триэтиламин (0,5 мл, 3,63 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли диэтиламин (0,134 г, 1,82 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (2×12 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 0,7 г неочищенного соединения. 0,35 г полученного неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде светло-коричневого твердого вещества (0,042 г, 9,0%). ЖХМС: чистота 97,59%. МС, рассчитано для [M] 384,45 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 385,14.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,45-7,35 (м, 5H), 5,16-5,01 (м, 2H), 4,03-4,01 (м, 1H), 3,75 (шс, 1H), 3,63-3,58 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 3,32-3,22 (м, 3H), 3,11-3,07 (м, 1H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,26-1,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 1,13-1,09 (т, J=8,0 Гц, 1H), 0,97-0,90 (м, 4H).

Стадия 2. Соединение 2085.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 23. Синтез соединения 2083.



Соединение 2083

Стадия 1. Синтез (3R,5S)-5-(бензилкарбамоил)-1-((бензилокси)карбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

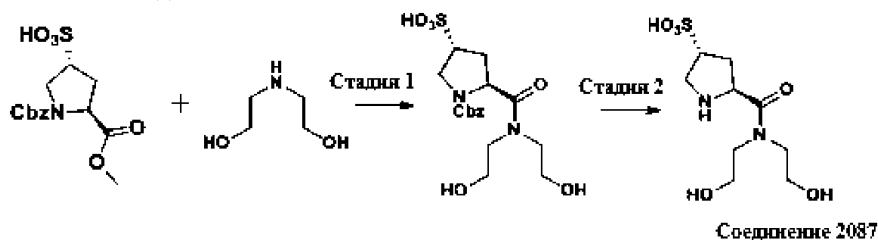
(3R,5S)-1-((Бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту (0,3 г, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в бензиламин (3,0 мл) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли этилацетатом (15 мл), выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром (2×9 мл). Затем сушили остаток под вакуумом и очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде белого твердого вещества (0,055 г, 15,1%). ЖХМС: чистота 99,20%. МС, рассчитано для [M] 418,12 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 419,09.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,46-7,20 (м, 10H), 5,21-5,10 (м, 2H), 4,59-4,55 (м, 1H), 4,48-4,23 (м, 2H), 3,96-3,85 (м, 2H), 3,77-3,73 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 1H), 2,41-2,36 (м, 1H).

Стадия 2. Соединение 2083.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 24. Синтез соединения 2087.



Стадия 1. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(бис(2-гидроксиэтил)карбамоил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты.

(3R,5S)-1-((Бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту (0,40 г, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2'-азандиилбис(этан-1-ол) (0,61 г, 5,8 ммоль, 5,0 экв.) смешивали и нагревали смесь при 80°C в течение 5 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и промывали ДХМ (3×10 мл). Полученный водный слой концентрировали при пониженном давлении и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением указанного в заголовке продукта в виде грязновато-белого твердого вещества (0,065 г, 13,4%). ИДСР-МС: чистота 92,5%. МС, рассчитано для [M] 416,13 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 417,20.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,45-7,38 (м, 5H), 5,16-5,03 (м, 2H), 4,89-4,87 (м, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 2H), 3,68-3,58 (м, 2H), 3,54-3,22 (м, 6H), 2,76-2,73 (м, 1H), 2,16-2,13 (м, 1H).

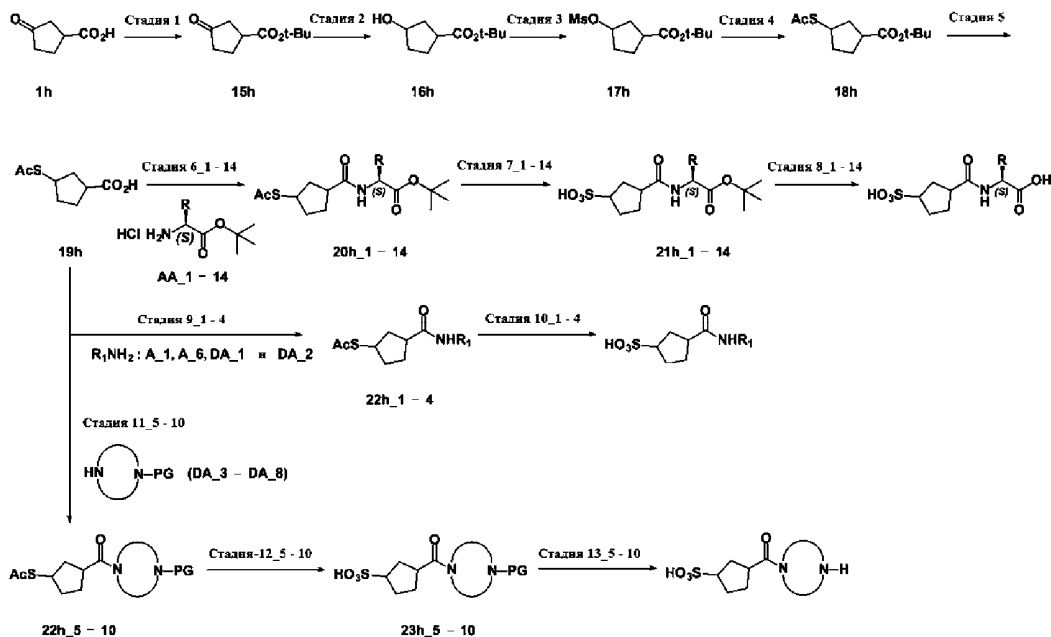
Стадия 2: Соединение 2087.

Снимали защиту с продукта из предыдущей стадии, как описано на стадии 6 примера 15.

Пример 26. Синтез соединений на основе циклопентилкарбоновой кислоты.

Схема 1

Общая схема синтеза соединений на основе циклопентилкарбоновой кислоты





гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 18h в виде бесцветной жидкости (3,5 г, 94,85%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,87-3,84 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,29-1,80 (м, 6H), 1,43 (с, 9H).

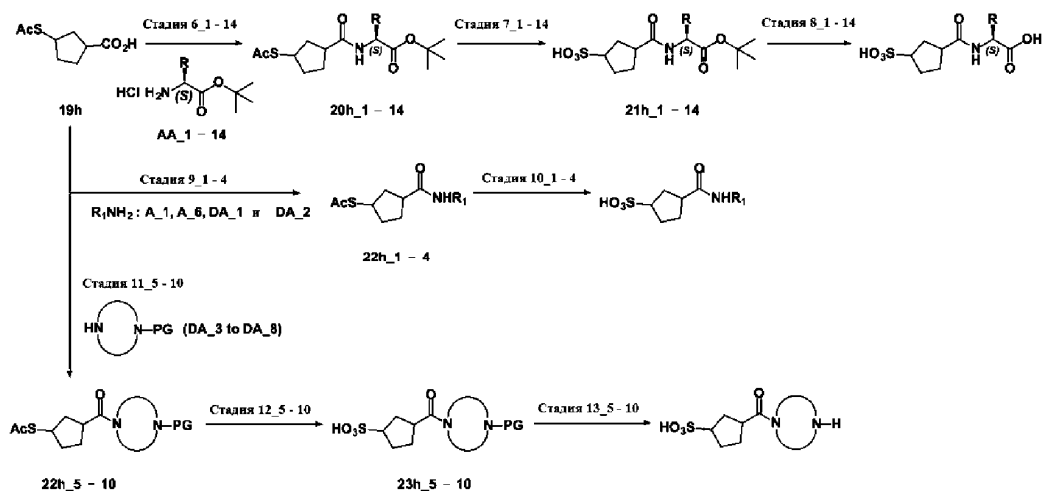
Стадия 5. Синтез 3-(ацетилтио)циклопентан-1-карбоновой кислоты (19h).

трет-Бутил-3-(ацетилтио)циклопентан-1-карбоксилат 18h (3,5 г, 14,34 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (48 мл) и охлаждали раствор до  $0^\circ\text{C}$ . Затем к реакционной смеси добавляли ТФК (12 мл) и перемешивали смесь в течение 2 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении с получением 19h в виде красной жидкости (3,5 г, неочищенный).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  12,15 (с, 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 1H).

Схема 3

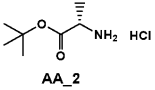
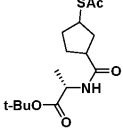
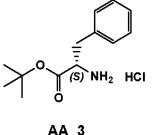
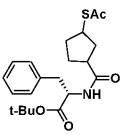
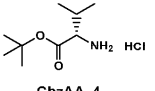
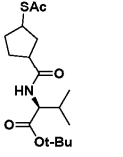
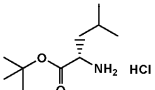
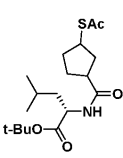
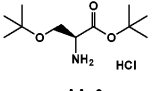
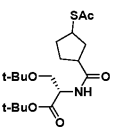
Общая схема синтеза библиотеки

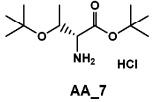
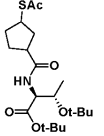
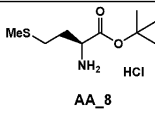
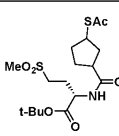
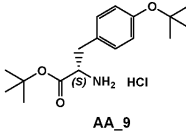
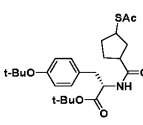


Общий экспериментальный способ для стадий 6\_1-14.

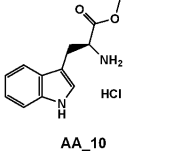
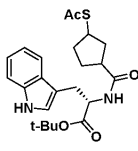
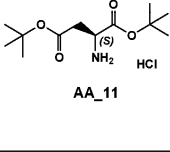
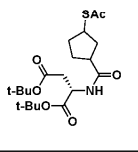
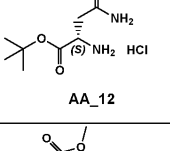
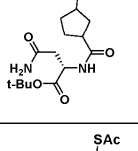
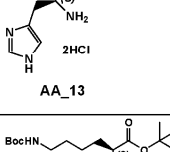
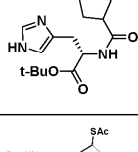
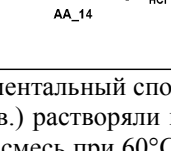
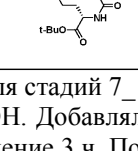
Каркасную структуру 19h (1,0 экв.) растворяли в ДХМ и охлаждали смесь до  $0^\circ\text{C}$ . Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляли AA\_1-14 (1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь гасили водой. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×). Органический экстракт снова промывали водой (3×), затем насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (1×), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением соответствующих соединений с 20h\_1 по 14.

ID	Аминокислота	Структура	Масса
20h_1			-

20h_2	 <p>AA_2</p>		-	-
20h_3	 <p>AA_3</p>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,29-7,21 (м, 3H), 7,13-7,12 (д, J=4,0 Гц, 2H), 5,90- 5,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,77-4,72 (м, 1H), 3,91-3,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,10- 3,07 (т, J=8,0 Гц, 2H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,33-2,22 (м, 5H), 1,96-1,78 (м, 3H), 1,63-1,54 (м, 1H), 1,41 (с, 9H).	[M+H]: 392,28
20h_4	 <p>CbzAA_4</p>		-	-
20h_5	 <p>AA_5</p>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 5,81 (шс, 1H), 4,53-4,50 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,93- 3,89 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,76-2,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,38- 2,33 (м, 1H), 2,29- 2,25 (м, 4H) 1,99-1,84 (м, 3H), 1,64-1,50 (м, 4H), 1,45 (с, 9H), 0,94-0,93 (дт, J=4,0 Гц, 6H).	[M+H- 56]: 302,24
20h_6	 <p>AA_6</p>		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 6,27-6,25 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,59- 4,57 (д, J=8,0 Гц, 1H),	[M+H]: 388,34

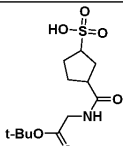
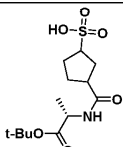
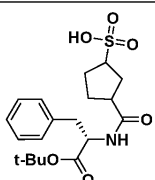
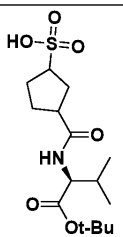
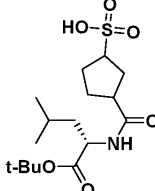
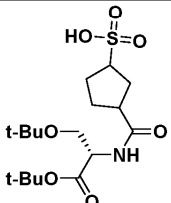
			3,94-3,91 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,78-3,76 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,52-3,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,81-2,77 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,40-2,35 (м, 1H), 2,29-2,26 (м, 4H), 2,03-1,86 (м, 3H), 1,65-1,54 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,13 (с, 9H).	
20h_7	 AA_7		-	-
20h_8	 AA_8		-	-
20h_9	 AA_9		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): δ 7,03-7,01 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,90-6,88 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,91-5,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,72-4,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,91-3,88 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,04-3,03 (д, J=4,0 Гц, 2H), 2,71-2,67 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 5H), 1,96-1,76 (м, 3H), 1,64-1,58 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 1,32 (с, 9H).	[M+H] <sup>+</sup> : 464,37

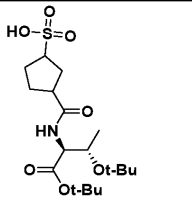
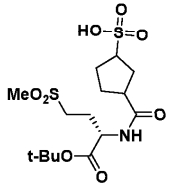
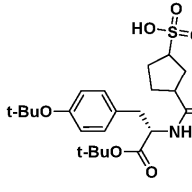
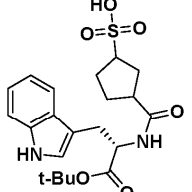
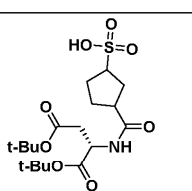
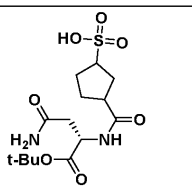
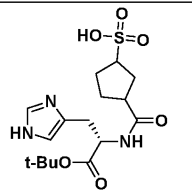
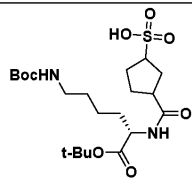


20h_10	 AA_10		-	-
20h_11	 AA_11		-	-
20h_12	 AA_12		-	-
20h_13	 AA_13		-	-
20h_14	 AA_14		-	-

Общий экспериментальный способ для стадий 7\_1-14.

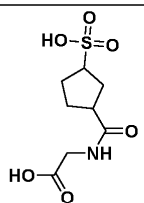
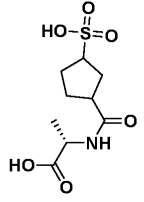
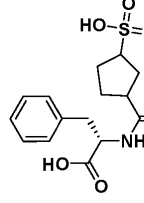
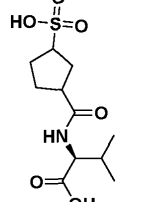
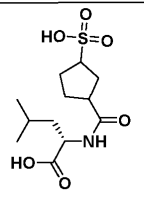
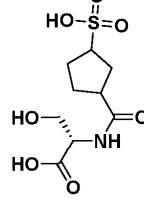
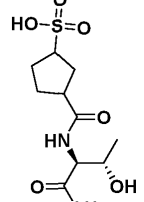
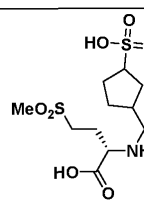
20h\_1-14 (1,0 экв.) растворяли в AcOH. Добавляли тригидрат ацетата натрия (1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 3 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде и промывали ДХМ (3×). Водный слой концентрировали под вакуумом и растирали с эфиром с получением соответствующих соединений с 21h\_1 по 14.

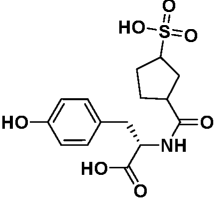
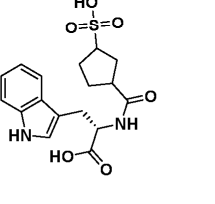
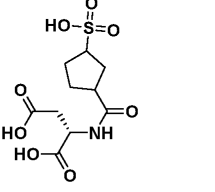
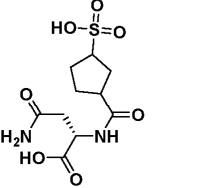
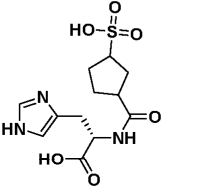
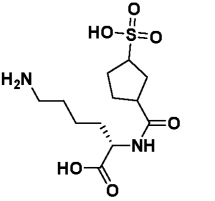
ID	Структура		Масса
21h_1		-	-
21h_2		-	-
21h_3		$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{D}_2\text{O}$ ): $\delta$ 7,37-7,27 (м, 5H), 4,54 (шс, 2H), 3,43-3,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,19-3,15 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 3,00 (шс, 1H), 2,88-2,86 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,10-1,93 (м, 5H), 1,40-1,33 (м, 9H).	[M+H]: 464,37
21h_4		-	-
21h_5		-	-
21h_6		-	-

21h_7		-	-
21h_8		-	-
21h_9		-	-
21h_10		-	-
21h_11		-	-
21h_12		-	-
21h_13		-	-
21h_14		-	-

Общий экспериментальный способ для стадий 8\_1-14.

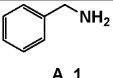
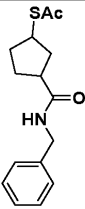
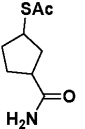
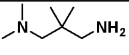
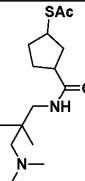
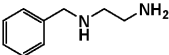
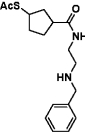
21h\_1-14 (1,0 экв.) растворяли в смеси ДХМ и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли ТФК (50%, об./об.) и перемешивали смесь в течение 2 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расхождения исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром с получением следующих соединений согласно настоящему изобретению:

ID	Структура
2032	
2033	
2034	
2035	
2036	
2037	
2038	
2039	

2040	
2041	
2042	
2043	
2044	
2045	

Общий экспериментальный способ для стадий 9\_1-4.

Каркасную структуру 19h (1,0 экв.) растворяли в ДХМ и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли амины A\_1, A\_6, DA\_1 и DA\_2 (1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь гасили водой. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×). Органический экстракт снова промывали водой (3×), затем насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением соответствующих соединений с 22h\_1 по 4.

ID	Аминокислота	Структура
22h_1	 A_1	
22h_2	NH <sub>3</sub> A_6	
22h_3	 DA_1	
22h_4	 DA_2	

Общий экспериментальный способ для стадии 10\_1-4.

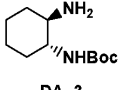
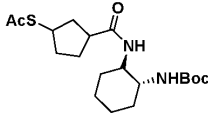
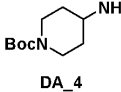
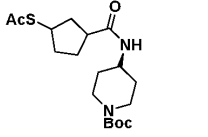
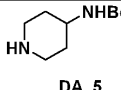
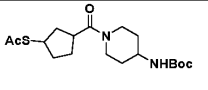
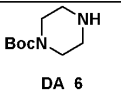
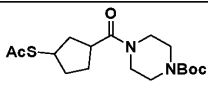
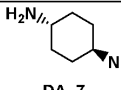
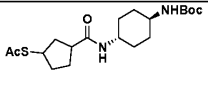
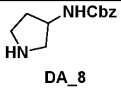
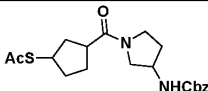
22h\_1-4 (1,0 экв.) растворяли в AcOH. Добавляли тригидрат ацетата натрия (1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 3 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении.

Полученный остаток растворяли в воде и промывали ДХМ (3×). Водный слой концентрировали под вакуумом и растирали с эфиром с получением соответствующих соединений 2030, 2031, 2046, 2047.

ID	Структура
2030	
2031	
2046	
2047	

Общий экспериментальный способ для стадии 11\_5-10.

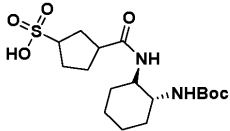
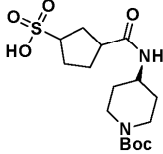
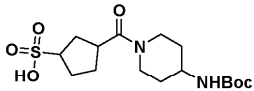
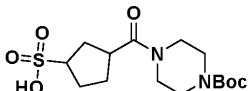
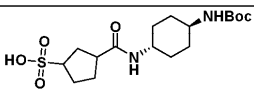
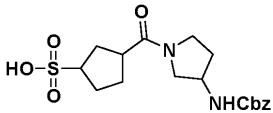
Каркасную структуру 19h (1,0 экв.) растворяли в ДХМ и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DI-PEA (3,0 экв.) и НАТУ (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли DA 3 по 8 (1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь гасили водой. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×). Органический экстракт снова промывали водой (3×), затем насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением соответствующих соединений с 22h\_5 по 10.

ID	Диамины	Структура
22h_5	 DA_3	
22h_6	 DA_4	
22h_7	 DA_5	
22h_8	 DA_6	
22h_9	 DA_7	
22h_10	 DA_8	

Общий экспериментальный способ для стадий 12\_5-10.

22h\_1 по 10 (1,0 экв.) растворяли в AcOH. Добавляли тригидрат ацетата натрия (1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (9,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 3 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде и промывали ДХМ (3×). Водный слой концентрировали под вакуумом и растирали с эфиром с получением соответствующих соединений с 23h\_5 по 10.



ID	Структура
23h_5	
23h_6	
23h_7	
23h_8	
23h_9	
23h_10	

Общий экспериментальный способ А для стадий 13\_5-9.

23h\_5 по 9 (1,0 экв.) растворяли в смеси ДХМ и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли ТФК (50%, об./об.) и перемешивали смесь в течение 2 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром с получением соответствующих соединений 2048, 2051, 2052.

Общий экспериментальный способ В для стадии 13\_10.

23h\_10 (1,0 экв.) растворяли в метаноле в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50%, мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли метанолом и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали метанолом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение растворяли в воде и фильтровали через шприцевой фильтр с размером отверстий 0,2 мкм. Фильтрат концентрировали и лиофилизировали с получением соответствующих диаминных продуктов.

## Продукты циклопентилкарбоксиибиблиотеки

Номер соединения RST	Структура	Мол. масса
2110		350.39
2111		297.34
2112		322.33
2113		307.36
2114		291.32
2115		357.39
2030		283.34
2031		193.22
2032		251.25
2033		265.28
2034		341.38
2035		293.33
2036		307.36
2037		281.28
2038		295.31
2039		325.39

## 035650

2040		357.38
2041		380.42
2042		309.29
2043		308.31
2044		331.34
2045		322.38
2046		306.42
2047		326.41
2048		290.38
2049		276.35
2050		276.35
2051		262.32
2052		290.38
2053		262.32

Пример 27. Синтез соединений на основе цис-пролина.

Схема 1

Общая схема синтеза соединений на основе цис-пролина

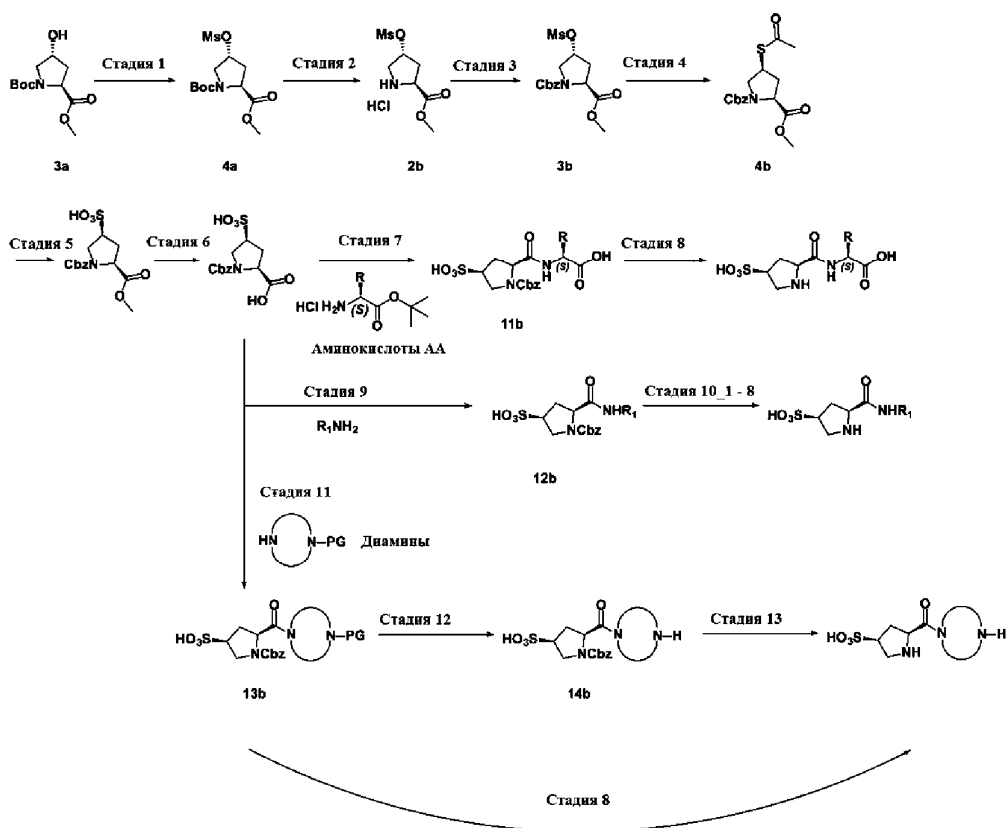
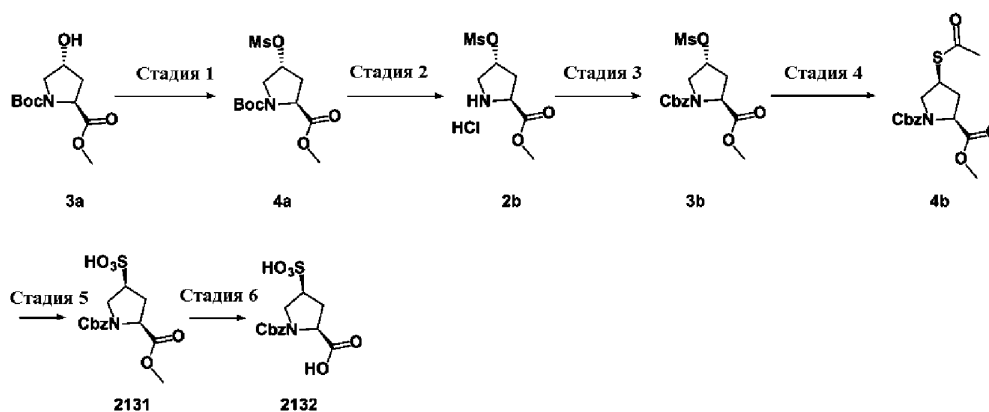


Схема 2

Получение каркасной структуры 2132 (используемой для синтеза библиотеки)



### Экспериментальная часть

Стадия 1. Синтез 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4a).

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат 3a (20,0 г, 81,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в пиридине (100 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли метансульфонилхлорид (15,2 мл, 195,8 ммоль, 2,4 экв.) и перемешивали смесь в течение 12 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл). Затем смесь промывали 0,1н. HCl (1×200 мл), водой (2×200 мл) и насыщенным соевым раствором (1×200 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный

неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-30% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 4a в виде белого твердого вещества (20,0 г, 76,0%). ЖХ-МС: чистота 98,69%. МС, рассчитано для [M] 323,10 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 324,04.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,26 (с, 1H), 4,48-4,38 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,05 (с, 3H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 1,46-1,42 (д, J=16,0 Гц, 9H).

Стадия 2. Синтез метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (2b).

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 4a (30,0 г, 92,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (150 мл) и перемешивали смесь в течение 48 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром и пентаном. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 2b в виде белого твердого вещества (23,4 г, 98,0%).

ЖХМС: УФ-неактивное соединение. МС, рассчитано для [M] 223,05 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 224,16.

Стадия 3. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3b).

Метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид 2b (23,0 г, 88,8 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ДХМ (230 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (124,0 мл, 888,0 ммоль, 10,0 экв.) и CbzCl (50% раствор в толуоле, 33,4 мл, 97,7 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь в течение 72 ч. Во время перемешивания температуру системы оставляли постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества смесь разбавляли холодной водой (230 мл), органический экстракт отделяли и промывали холодной водой (2×230 мл). Затем сушили органический экстракт над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 0-5% метанола в ДХМ в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали с получением 3b в виде бесцветной жидкости (22,3 г, 70,0%). ЖХМС: чистота 91,58%. МС, рассчитано для [M] 357,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 358,05.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,32 (м, 5H), 5,30-5,03 (м, 3H), 4,56-4,48 (м, 1H), 3,98-3,80 (м, 2H), 3,78 (с, 1,5H), 3,56 (с, 1,5H), 3,04-3,02 (д, J=8,8 Гц, 3H), 2,71-2,62 (м, 1H), 2,31-2,27 (м, 1H).

Стадия 4. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4b).

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 3b (22,3 г, 62,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (220 мл). Добавляли тиоацетат калия (10,7 г, 93,8 ммоль, 1,5 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (220 мл). Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×440 мл). Органический экстракт снова промывали водой (1×440 мл), затем насыщенным соевым раствором (1×440 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 0-15% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 4b в виде коричневой вязкой жидкости (14,5 г, 69,0%). ЖХМС: чистота 85,24%. МС, рассчитано для [M] 337,10 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 338,04.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,31 (м, 5H), 5,22-5,03 (м, 2H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,11-3,96 (м, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,58 (с, 1,5H), 3,45-3,38 (м, 1H), 2,80-2,69 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 1H).

Стадия 5. Синтез (3S,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты (2131).

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 4b (1,5 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в AcOH (15 мл). Добавляли тригидрат ацетата натрия (0,6 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,53 мл, 40,1 ммоль, 9,0 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (15 мл) и промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом с получением 1,44 г неочищенного соединения. 0,1 г неочищенного соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Sunfire C18 OBD. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением 2131 в виде белого твердого вещества (0,05 г, 47,4%). ЖХМС: чистота 97,81%. МС, рассчитано для [M] 343,35 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 344,03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,47-7,38 (м, 5H), 5,23-5,05 (м, 2H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,76 (с, 1,5H), 3,61 (с, 1,5H), 3,77-3,61 (м, 2H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H).

Стадия 6. Синтез (2S,4S)-1-((бензилокси)карбонил)-4-сульфо-пирролидин-2-карбоновой кислоты

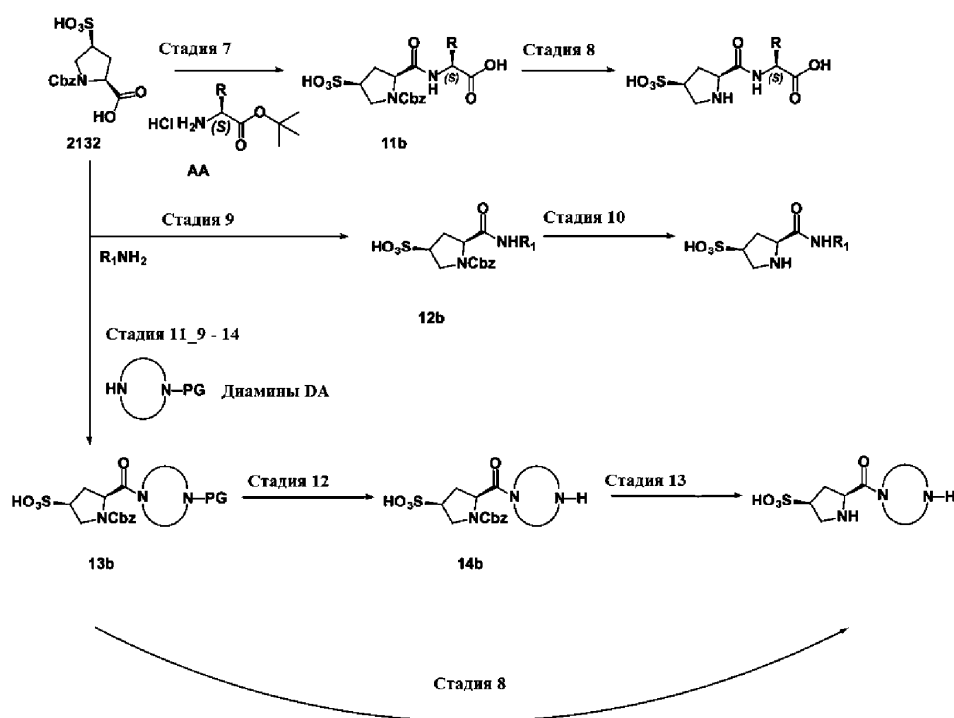
(2132).

(3S,5S)-1-((Бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфовую кислоту 2131 (31,5 г, 91,74 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси ТГФ и воды (1:1, 300,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (3,85 г, 91,74 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и промывали ДХМ (2×600 мл). Полученный водный слой подкисляли амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 2 и отфильтровывали. Водный слой концентрировали при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром с получением 2132 в виде белого твердого вещества (30,0 г, 99,3%). ЖХМС: чистота 99,23%. МС, рассчитано для [M] 329,06 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 329,92.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,46-7,39 (м, 5H), 5,18-5,13 (м, 2H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H).

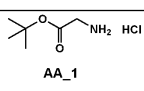
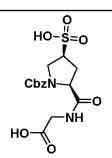
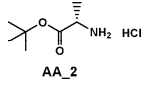
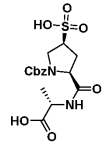
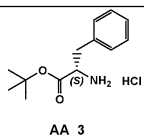
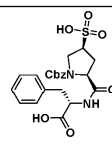
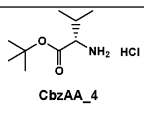
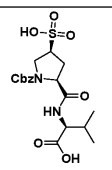
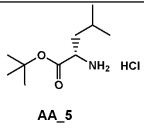
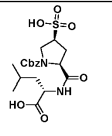
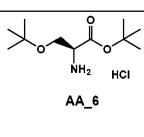
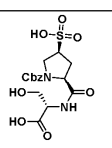
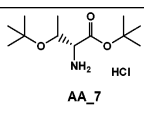
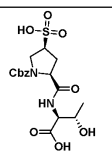
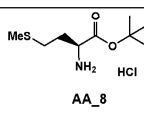
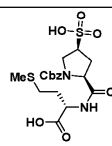
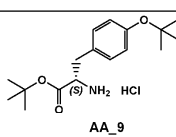
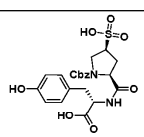
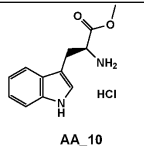
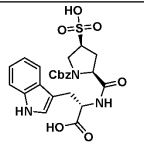
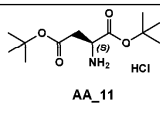
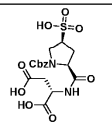
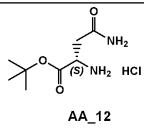
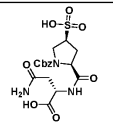
Схема 3.

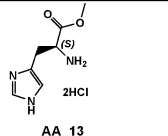
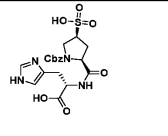
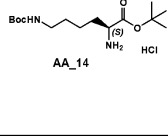
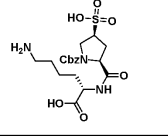
Общая схема синтеза библиотеки



Общий экспериментальный способ для стадии 7.

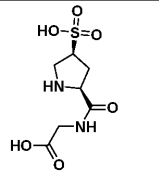
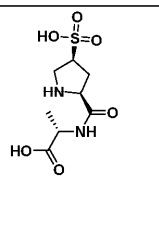
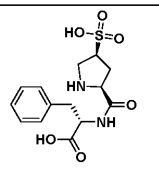
Каркасную структуру 2132 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли аминокислоту AA (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 11b.

ID	Аминокислота	Структура
11b_1	 AA_1	
11b_2	 AA_2	
11b_3	 AA_3	
11b_4	 CbzAA_4	
11b_5	 AA_5	
11b_6	 AA_6	
11b_7	 AA_7	
11b_8	 AA_8	
11b_9	 AA_9	
11b_10	 AA_10	
11b_11	 AA_11	
11b_12	 AA_12	

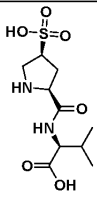
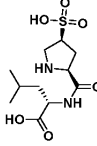
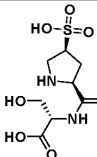
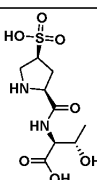
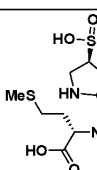
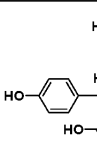
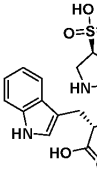
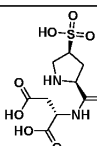
11b_13	 AA_13	
11b_14	 AA_14	

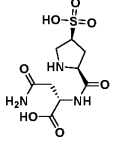
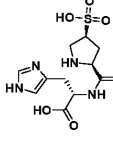
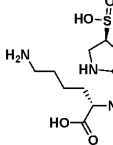
Общий экспериментальный способ для стадии 8.

11b (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50% мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений 2060-2073, указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

ID	Структура
2060	
2061	
2062	

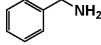
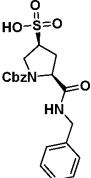


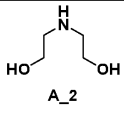
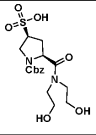

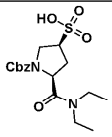

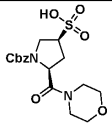

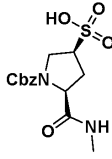

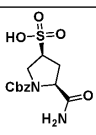
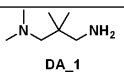
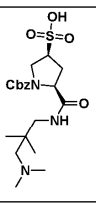
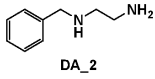
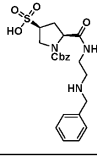
2063	
2064	
2065	
2066	
2067	
2068	
2069	
2070	

2071	
2072	
2073	

Общий экспериментальный способ для стадии 9.

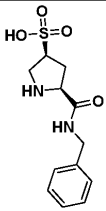
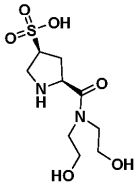
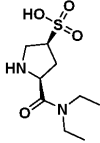
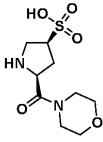
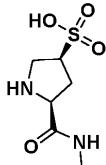
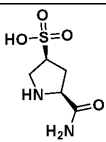
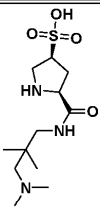
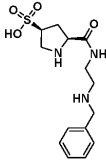
Каркасную структуру 2132 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли амины A\_1-A\_6, DA\_1 и DA\_2 (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 12b.

ID	Амины/диамины	Структура
12b_1	 A_1	

12b_2	 A_2	
12b_3	 A_3	
12b_4	 A_4	
12b_5	 A_5	
12b_6	 A_6	
12b_7	 DA_1	
12b_8	 DA_2	

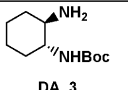
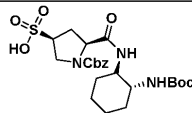
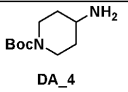
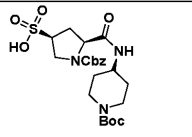
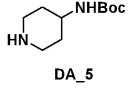
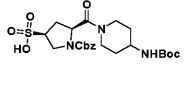
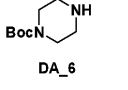
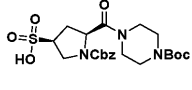
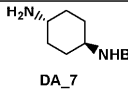
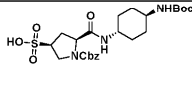
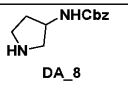
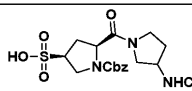
Общий экспериментальный способ для стадии 10.

12b (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50% мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений в следующей таблице, также указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

ID	Структура
2055	
2059	
2057	
2058	
2056	
2054	
2074	
2075	

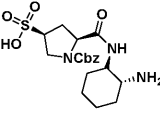
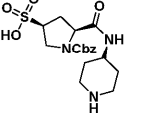
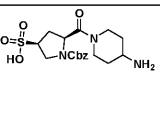
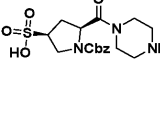
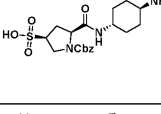
Общий экспериментальный способ для стадии 11.

Каркасную структуру 2132 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли DA\_3-8 (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 13b.

ID	Диамины	Структура
13b_9	 DA_3	
13b_10	 DA_4	
13b_11	 DA_5	
13b_12	 DA_6	
13b_13	 DA_7	
13b_14	 DA_8	

Общий экспериментальный способ для стадии 12.

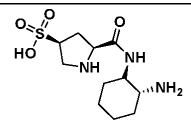
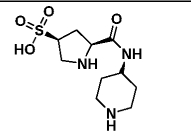
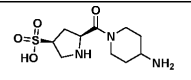
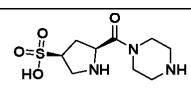
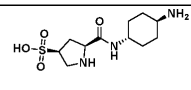
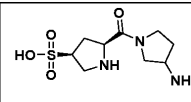
13b (1,0 экв.) растворяли в диоксане и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4М HCl в диоксане (50%, об./об.) и перемешивали смесь в течение 3 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром с получением соответствующего соединения 14b.

ID	Структура	1H ЯМР	Масса	Выход	Чистота
14b_9		-	-	-	-
14b_10		-	-	-	-
14b_11		-	-	-	-
14b_12		-	-	-	-
14b_13		-	-	-	-

Общий экспериментальный способ для стадии 13.

13b или 14b (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50%, мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования ис-

ходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений в следующей таблице, также указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

ID	Структура
2076	
2077	
2078	
2079	
2080	
2081	

Пример 28. Синтез соединений на основе транс-пролина.

Схема 1

Общая схема синтеза соединений на основе транс-пролина

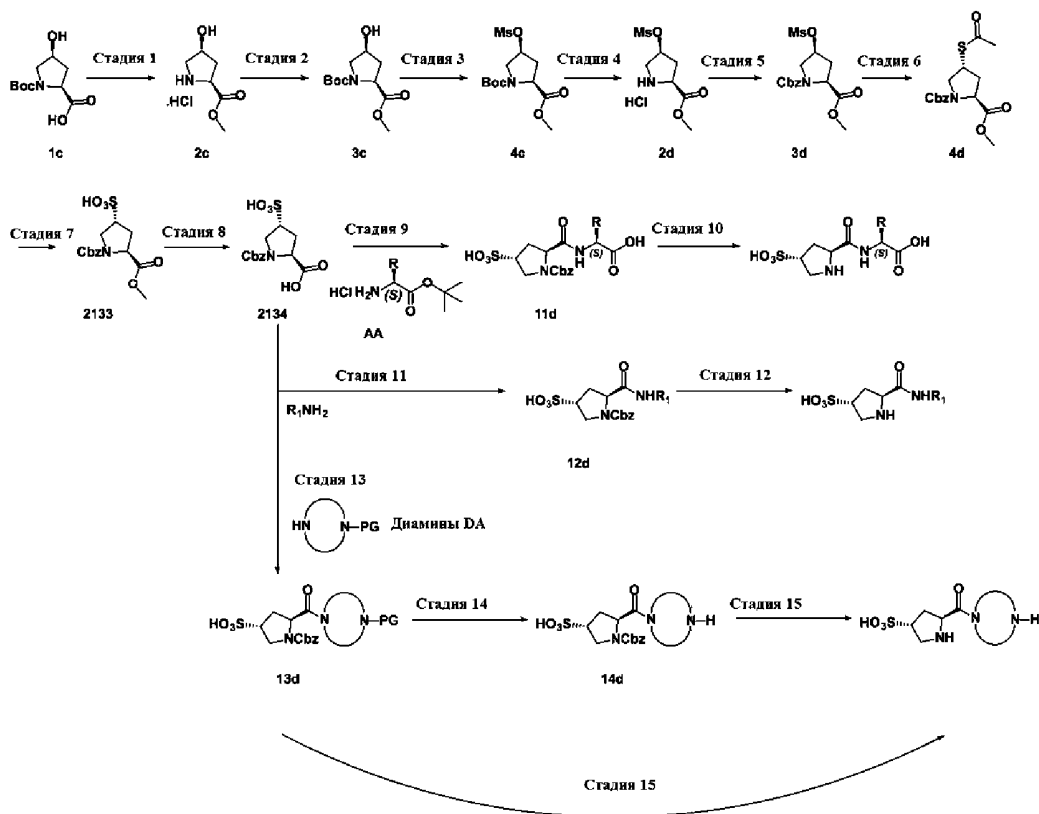
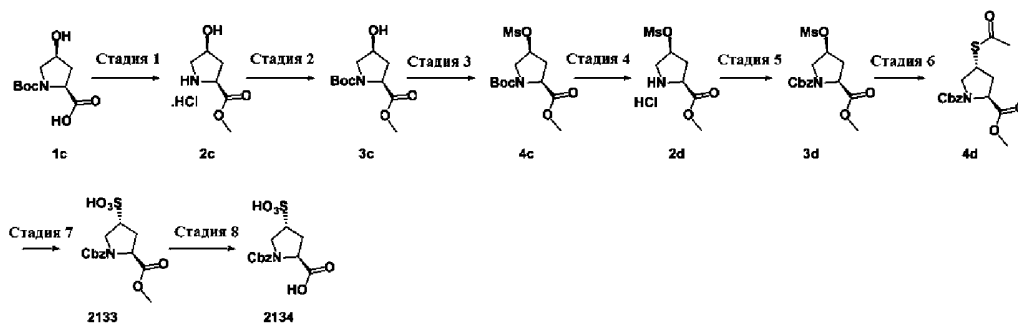


Схема 2

Получение каркасной структуры 2134 (используемой для синтеза библиотеки)



### Экспериментальная часть

Стадия 1. Синтез метил-(2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (2с).

(2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-гидрокси-пирролидин-2-карбоновую кислоту 1с (4,0 г, 17,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (40 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли тионилхлорид (1,9 мл, 26,0 ммоль, 1,5 экв.) и перемешивали смесь в течение 6 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром и пентаном. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 2с в виде белого твердого вещества (3,07 г, 98,0%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,58 (шс, 1H), 8,98 (шс, 1H), 5,48-5,44 (шс, 1H), 4,49-4,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,19-3,13 (м, 2H), 2,33-2,28 (м, 1H), 2,15-2,12 (д, J=12 Гц, 1H).

Стадия 2. Синтез 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3с).

(2S,4S)-4-Гидрокси-пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид 2с (4,0 г, 22,09 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (40 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (9,25 мл, 66,27 ммоль, 3,0 экв.), диметиламинопиридин (0,27 г, 2,21 ммоль, 0,1 экв.) и Вос<sub>2</sub>O (6,1 мл, 25,50 ммоль, 1,2 экв.) и перемешивали смесь в течение 16 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от

0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и отделяли ДХМ слой. Затем органический слой промывали водой (2×40 мл), затем насыщенным соевым раствором (1×40 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-30% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 3с в виде белого твердого вещества (4,0 г, 74,0%). ЖХ-МС: чистота 98,57%. МС, рассчитано для [M] 245,13 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 246,05.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,38-4,34 (м, 2H), 3,80-3,78 (д, J=8,0 Гц, 3H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 2,38-2,26 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 1H), 1,46-1,42 (д, J=16,0 Гц, 9H).

Стадия 3. Синтез 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4с).

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилат 3с (50,0 г, 204,1 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в пиридине (250 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли метансульфонил-хлорид (37,0 мл, 489,8 ммоль, 2,4 экв.) и перемешивали смесь в течение 6 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли ДХМ (500 мл). Затем смесь промывали 0,1н. HCl (1×500 мл), водой (2×500 мл) и насыщенным соевым раствором (1×500 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле 100-200 меш, используя градиент 0-30% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 4с в виде грязновато-белого твердого вещества (37,0 г, 93,6%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,23 (шс, 1H), 4,40-4,35 (м, 1H), 3,72-3,63 (м, 4H), 3,54-3,49 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 2,67-2,55 (м, 1H), 2,25-2,22 (м, 1H), 1,41-1,35 (д, J=24,0 Гц, 9H).

Стадия 4. Синтез метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорида (2d).

1-(трет-Бутил)-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 4с (30,0 г, 92,9 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (150 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4н. HCl в 1,4-диоксане (150 мл) и перемешивали смесь в течение 16 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с 10% смесью этанола в диэтиловом эфире. Выпавшее в осадок твердое вещество отфильтровывали и сушили под вакуумом с получением 2d в виде белого твердого вещества (18,6 г, 77,5%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,21-10,17 (шс, 2H), 5,39 (с, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,54 (с, 2H), 3,25 (с, 3H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,50 (совпадает с пиком растворителя, 1H).

Стадия 5. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (3d).

Метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид 2d (18,0 г, 69,5 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в ДХМ (180 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Затем добавляли триэтиламин (97,0 мл, 695,0 ммоль, 10,0 экв.) и CbzCl (50% раствор в толуоле, 26,0 мл, 76,5 ммоль, 1,1 экв.) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Во время перемешивания температуру системы оставляли постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества смесь разбавляли холодной водой (180 мл), органический экстракт отделяли и промывали холодной водой (2×180 мл). Затем сушили органический экстракт над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата с получением неочищенного остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 10-40% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали с получением 3d в виде бесцветной вязкой жидкости (22,0 г, 88,7%). ЖХМС: чистота 83,38%. МС, рассчитано для [M] 357,09 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 358,07.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,32 (м, 5H), 5,25-5,08 (м, 3H), 4,60-4,51 (дд, J=8,0 Гц, 28,0 Гц, 1H), 3,87-3,85 (д, J=10,4 Гц, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,66 (с, 1,5H), 3,00 (с, 3H), 2,62-2,46 (м, 2H).

Стадия 6. Синтез 1-бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (4d).

1-Бензил-2-метил-(2S,4S)-4-((метилсульфонил)окси)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 3d (22,0 г, 61,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФА (220 мл). Добавляли тиоацетат калия (10,5 г, 92,4 ммоль, 1,5 экв.) и нагревали смесь при 80°C в течение 24 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли холодной водой (220 мл). Затем смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×440 мл). Органический экстракт снова промывали водой (1×440 мл), затем насыщенным соевым раствором (1×440 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали растворители из фильтрата при пониженном давлении. Полученный неочищенный остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле 230-400 меш, используя градиент 0-15% EtOAc в гексанах в качестве элюента. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с получением 4d в виде



коричневой вязкой жидкости (14,1 г, 68,0%). ЖХМС: чистота 98,01%. МС, рассчитано для [M] 337,10 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 338,03.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36-7,28 (м, 5H), 5,21-5,02 (м, 2H), 4,49-4,40 (м, 1H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,76 (с, 1,5H), 3,59 (с, 1,5H), 3,51-3,41 (J=5,0 Гц, 36,4 Гц, 1H), 2,43-2,41 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,27-2,23 (м, 1H).

Стадия 7. Синтез (3R,5S)-1-((бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновой кислоты (2133).

1-Бензил-2-метил-(2S,4R)-4-(ацетилтио)пирролидин-1,2-дикарбоксилат 4d (1,5 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в AcOH (15 мл). Добавляли тригидрат ацетата натрия (0,6 г, 4,45 ммоль, 1,0 экв.) и 33% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (4,6 мл, 44,5 ммоль, 10,0 экв.) и нагревали смесь при 60°C в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали растворители при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде (15 мл) и промывали EtOAc (2×15 мл). Водный слой концентрировали под вакуумом с получением 1,5 г неочищенного соединения. 0,25 г неочищенного соединения очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией на системе очистки Agela Cheetah, используя колонку AQ C18 (20-35 мкм, 12 г) и градиент 0-17% воды в MeCN в качестве элюента. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением 2133 в виде белого твердого вещества (0,06 г, 23,5%). ЖХМС: чистота 90,93%. МС, рассчитано для [M] 343,07 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 344,00.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,45-7,36 (м, 5H), 5,24-5,04 (м, 2H), 4,67-4,58 (м, 1H), 3,92-3,85 (дд, J=6,8 Гц, 24,0 Гц, 2H), 3,77 (с, 1,5H), 3,62 (с, 1,5H), 3,75-3,72 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H).

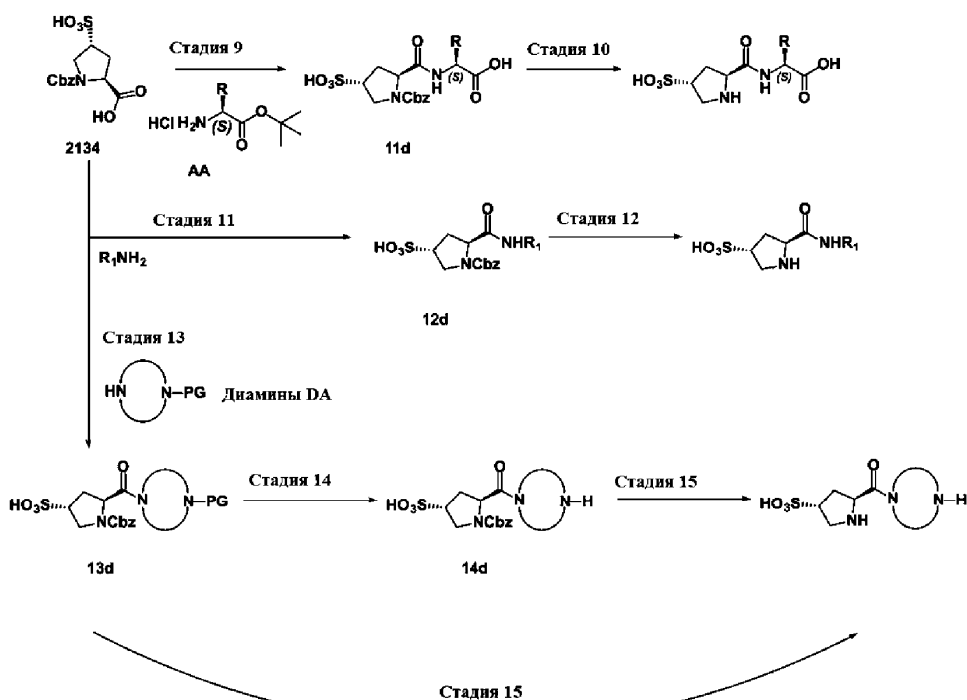
Стадия 8. Синтез (2S,4R)-1-((бензилокси)карбонил)-4-сульфопирролидин-2-карбоновой кислоты (2134).

(3R,5S)-1-((Бензилокси)карбонил)-5-(метоксикарбонил)пирролидин-3-сульфоновую кислоту 2133 (0,3 г, 0,87 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси ТГФ и воды (1:1, 6,0 мл) и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли моногидрат гидроксида лития (0,11 г, 2,61 ммоль, 3,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой (6 мл) и промывали ДХМ (2×12 мл). Полученный водный слой подкисляли амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 2 и отфильтровывали. Водный слой концентрировали при пониженном давлении и очищали полученное неочищенное вещество препаративной ВЭЖХ на колонке Atlantis HILIC. Фракции с требуемым продуктом концентрировали и лиофилизировали с получением 2134 в виде белого твердого вещества (0,045 г, 15,7%). ЖХМС: чистота 99,23%. МС, рассчитано для [M] 329,06 и найдено [M+H]<sup>+</sup> 329,92.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 7,48-7,40 (м, 5H), 5,20-5,16 (м, 2H), 4,44-4,35 (м, 1H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,73-3,69 (м, 1H), 2,69-2,64 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H).

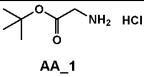
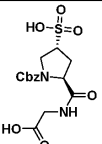
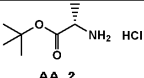
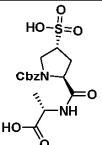
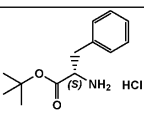
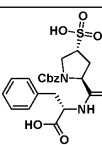
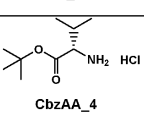
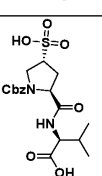
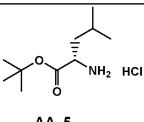
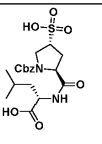
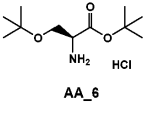
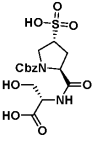
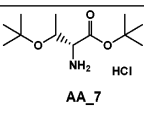
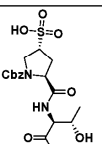
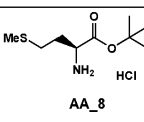
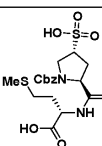
### Схема 3

#### Общая схема синтеза библиотеки



Общий экспериментальный способ для стадии 9.

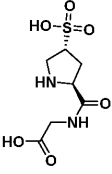
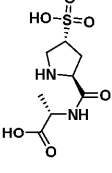
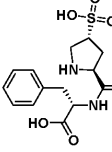
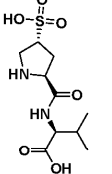
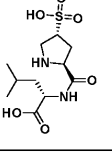
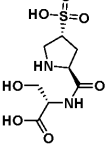
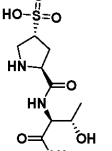
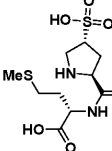
Каркасную структуру 2134 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и HATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли аминокислоты AA (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 11d.

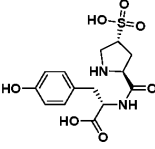
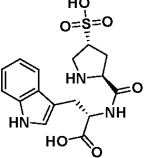
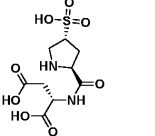
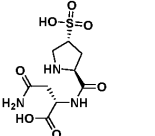
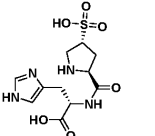
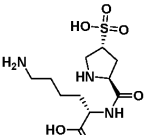
ID	Аминокислота	Структура
11d_1	 AA_1	
11d_2	 AA_2	
11d_3	 AA_3	
11d_4	 CbzAA_4	
11d_5	 AA_5	
11d_6	 AA_6	
11d_7	 AA_7	
11d_8	 AA_8	

11d_9	 AA_9	
11d_10	 AA_10	
11d_11	 AA_11	
11d_12	 AA_12	
11d_13	 AA_13	
11d_14	 AA_14	

Общий экспериментальный способ для стадии 10.

11d (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50%, мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений в следующей таблице, также указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

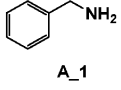
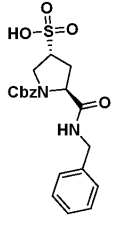
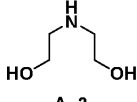
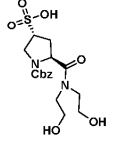
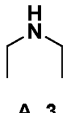
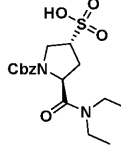

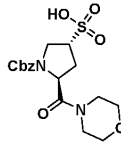

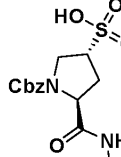

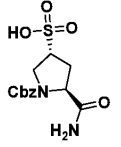
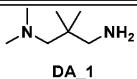
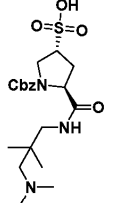
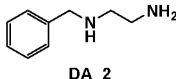
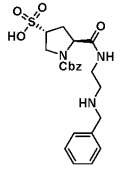
ID	Структура
2088	
2089	
2090	
2091	
2092	
2093	
2094	
2095	

2096	
2097	
2098	
2099	
2100	
2101	

Общий экспериментальный способ для стадии 11.

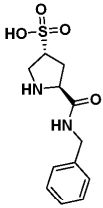
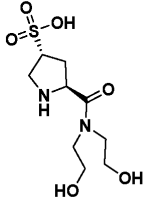
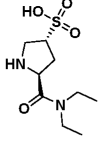
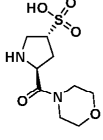
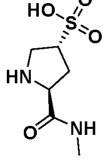
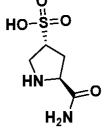
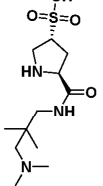
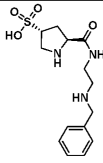
Каркасную структуру 2134 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли амины А\_1-А\_6, DA\_1 и DA\_2 (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении.

Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 12d.

ID	Амины/ диамины	Структура
12d_1	 A_1	
12d_2	 A_2	
12d_3	 A_3	
12d_4	 A_4	
12d_5	 A_5	
12d_6	 A_6	
12d_7	 DA_1	
12d_8	 DA_2	

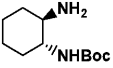
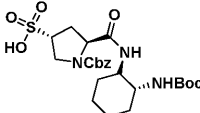
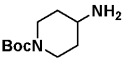
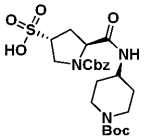
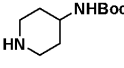
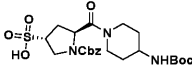
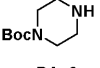
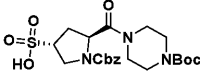
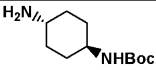
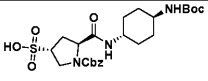
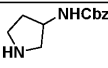
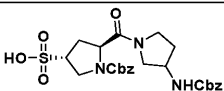
Общий экспериментальный способ для стадии 12.

12d (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50%, мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений в следующей таблице, также указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

ID	Структура
2083	
2087	
2085	
2086	
2084	
2082	
2102	
2103	

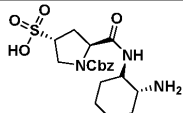
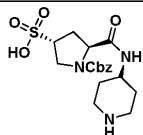
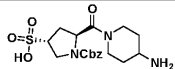
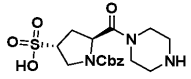
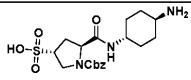
Общий экспериментальный способ для стадии 13.

Каркасную структуру 2134 (1,0 экв.) растворяли в ДМФА и охлаждали смесь до 0°C. Добавляли DIPEA (3,0 экв.) и NATU (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли DA 3-8 (1,5 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч, оставляя температуру постепенно повышаться до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир. Полученный осадок растирали со смесью этилацетата и ДХМ, отфильтровывали твердый остаток и тщательно промывали его этилацетатом (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное вещество растворяли в воде, подкисляли водный слой амберлитовой смолой IR 120 (H<sup>+</sup>) до pH 1 и отфильтровывали смолу. Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением соответствующего соединения 13d.

ID	Диаминны	Структура
13d_9	 DA_3	
13d_10	 DA_4	
13d_11	 DA_5	
13d_12	 DA_6	
13d_13	 DA_7	
13d_14	 DA_8	

Общий экспериментальный способ для стадии 14.

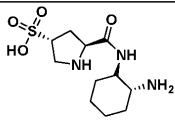
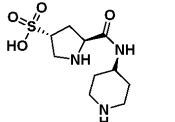
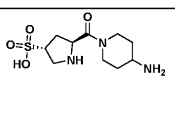
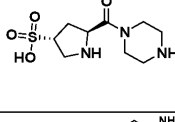
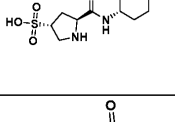
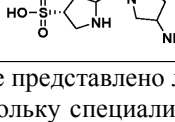
13d (1,0 экв.) растворяли в диоксане и охлаждали раствор до 0°C. Затем добавляли 4М HCl в диоксане (50%, об./об.) и перемешивали смесь в течение 3 ч, во время указанного периода температуру оставляли повышаться от 0°C до комнатной температуры. После завершения расходования исходного вещества растворители выпаривали из реакционной смеси при пониженном давлении и растирали полученное неочищенное вещество с диэтиловым эфиром с получением соответствующего соединения 14d.

ID	Структура
14d_9	
14d_10	
14d_11	
14d_12	
14d_13	



Общий экспериментальный способ для стадии 15.

13d или 14d (1,0 экв.) растворяли в смеси этилацетата, ТГФ и воды (1:1:0,5) в атмосфере азота. Добавляли Pd/C (10% мас./мас., влажность 50% мас./мас.) и перемешивали смесь в атмосфере водорода (водородный баллон) при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения расходования исходного вещества реакционную смесь разбавляли водой и фильтровали через слой целита. Затем слой целита тщательно промывали водой (3×). Смесь фильтрата и промывочных растворов концентрировали при пониженном давлении и очищали неочищенное соединение препаративной ВЭЖХ с получением соответствующих соединений в следующей таблице, также указанных на фиг. 2 с данными ЯМР и МС.

ID	Структура
2104	
2105	
2106	
2107	
2108	
2109	

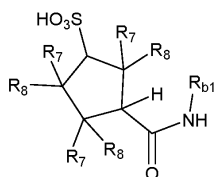
Изложенное выше подробное описание представлено лишь для ясности понимания, и его не следует толковать как ненужное ограничение, поскольку специалистам в данной области техники понятны возможные модификации.

Поскольку настоящее изобретение было описано в связи с конкретными вариантами его реализации, следует понимать, что возможны его дополнительные модификации, и предполагается, что данная заявка охватывает любые вариации, применения или адаптации настоящего изобретения, следующие в целом принципам настоящего изобретения и включающим подобные отклонения от настоящего описания, как те, что находятся в пределах известной или общепринятой практики в данной области техники, к которой относится настоящее изобретение, и как те, что можно применить к существенным признакам, указанным выше, и как следует из объема прилагаемой формулы изобретения.

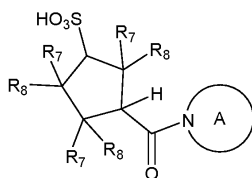
Описания, включая формулы изобретения, графические материалы и/или чертежи, всех без исключения патентов, заявок на патент и публикаций, упомянутых в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылок.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IV-2a или IV-2b



(IV-2a),



(IV-2b),

или его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер, где

$R_{b1}$  выбран из

водорода;

$C_1$ - $C_3$ алкила, замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из карбокси, амина, индолила и имидазолинила; фенила, необязательно замещенного гидрокси;  $C_1$ - $C_6$ алкилтио; аминокарбонила; гидрокси; ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;  $C_1$ - $C_6$ алкиламино и фенил- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;

циклогексила, необязательно замещенного аминогруппой, и

пиперидинила, необязательно замещенного аминогруппой;

$R_7$  и  $R_8$ , каждый, представляет собой -H; и

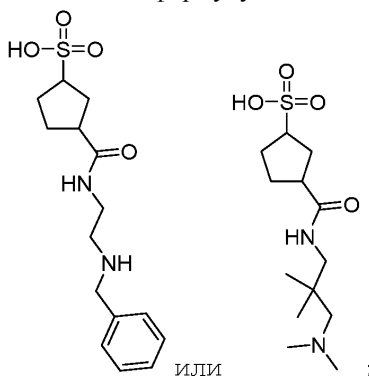
кольцо A выбрано из пирролидинила, пиперидинила или пиперазинила, где каждый из них необязательно замещен амином.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

$R_{b1}$  выбран из водорода, 4-аминоциклогексила, 2-аминоциклогексила, пиперидин-4-ила, 2-(бензиламино)этила, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропила, 5-амино-1-(гидроксикарбонил)пентила, 2-(1H-имидазол-4-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 1,2-бисгидроксикарбонилэтила, 2-(1H-индол-3-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-(4-гидроксифенил)-1-гидроксикарбонилэтила, 3-(метилтио)-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилэтила, 3-метил-1-гидроксикарбонилбутила, 2-метил-1-гидроксикарбонилпропила, 2-фенил-1-гидроксикарбонилэтила, 1-гидроксикарбонилэтила, гидроксикарбонилметила и бензила; и

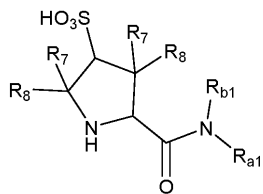
кольцо A выбрано из 3-аминопирролидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-аминопиперидин-1-ила и 2-аминопиперидин-1-ила.

3. Соединение по п.1, где соединение имеет формулу

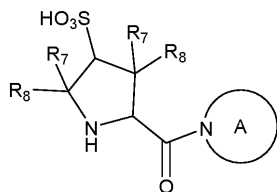


или его фармацевтически приемлемая соль.

## 4. Соединение формулы IV-3a или IV-3b



(IV-3a),



(IV-3b),

или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль, где

$R_{a1}$  выбран из водорода и  $C_1$ - $C_3$ алкила, необязательно замещенного одним-двумя гидрокси;

$R_{b1}$  выбран из

водорода;

$C_1$ - $C_5$ алкила, замещенного одним-двумя заместителями, независимо выбранными из карбокси, амина, индолила и имидазолинила; фенила, необязательно замещенного гидрокси;  $C_1$ - $C_6$ алкилтио; аминокарбонила; гидрокси; ди- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;  $C_1$ - $C_6$ алкиламино и фенил- $C_1$ - $C_6$ алкиламино;

циклогексила, необязательно замещенного аминогруппой, и

пиперидинила, необязательно замещенного аминогруппой;

$R_7$  и  $R_8$ , каждый, представляет собой -H; и

кольцо A выбрано из пирролидинила, пиперидинила, морфолинила или пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен амино.

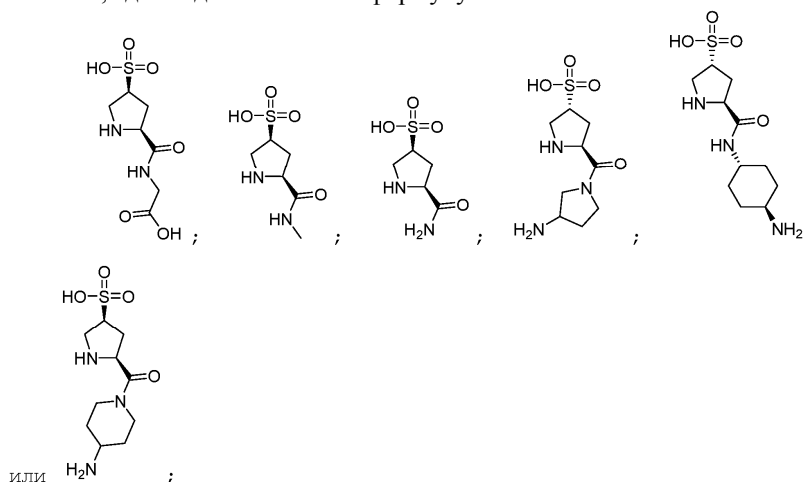
## 5. Соединение по п.4, отличающееся тем, что

$R_{a1}$  выбран из водорода, метила, этила, гидроксиметила и 2-гидроксиэтила;

$R_{b1}$  выбран из водорода, метила, этила, 2-гидроксиэтила, 4-аминоциклогексила, 2-аминоциклогексила, пиперидин-4-ила, 2-(бензиламино)этила, 3-(диметиламино)-2,2-диметилпропила, 5-амино-1-(гидроксикарбонил)пентила, 2-(1H-имидазол-4-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-карбамил-1-гидроксикарбонилэтила, 1,2-бисгидроксикарбонилэтила, 2-(1H-индол-3-ил)-1-гидроксикарбонилэтила, 2-(4-гидроксифенил)-1-гидроксикарбонилэтила, 3-(метилтио)-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилпропила, 2-гидрокси-1-гидроксикарбонилэтила, 3-метил-1-гидроксикарбонилбутила, 2-метил-1-гидроксикарбонилпропила, 2-фенил-1-гидроксикарбонилэтила, 1-гидроксикарбонилэтила, гидроксикарбонилметила и бензила; и

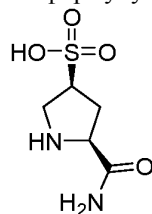
кольцо A выбрано из 3-аминопирролидин-1-ила, пиперазин-1-ила, 4-аминопиперидин-1-ила и 2-аминопиперидин-1-ила.

## 6. Соединение по п.4, где соединение имеет формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.4, где соединение имеет формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

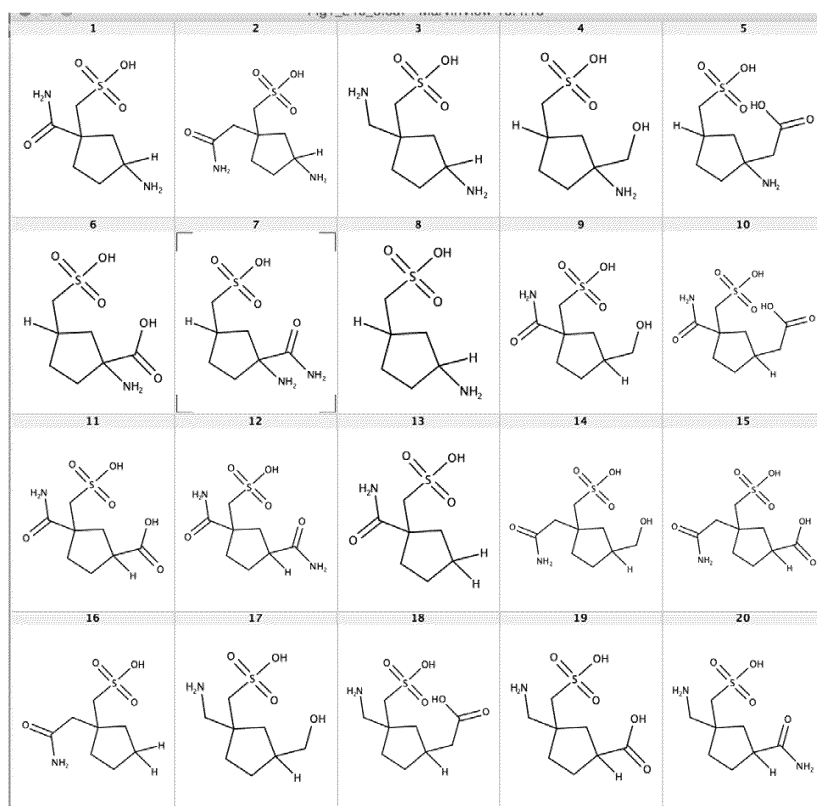
8. Фармацевтическая композиция для лечения болезни Альцгеймера, содержащая соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

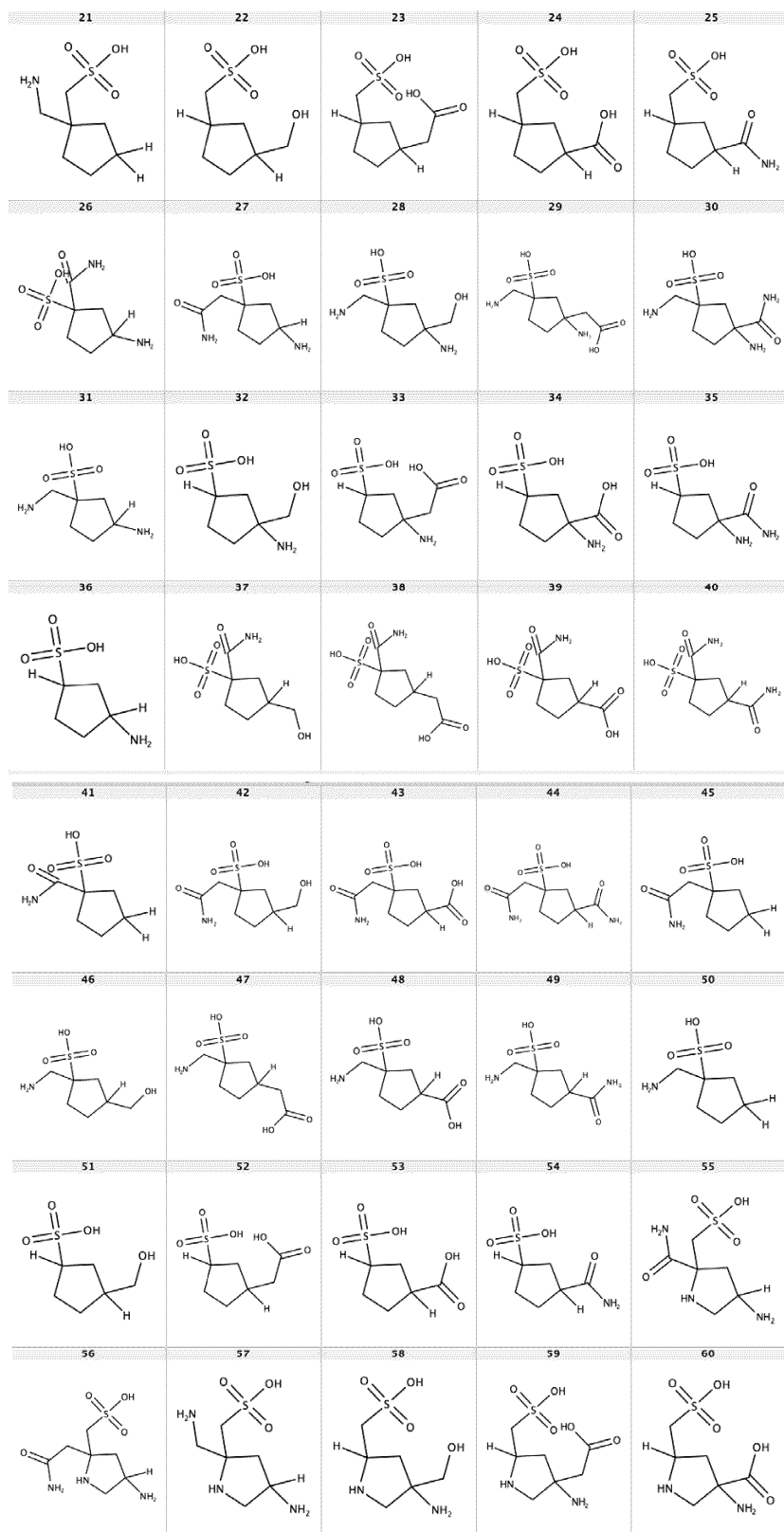
9. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемой соли.

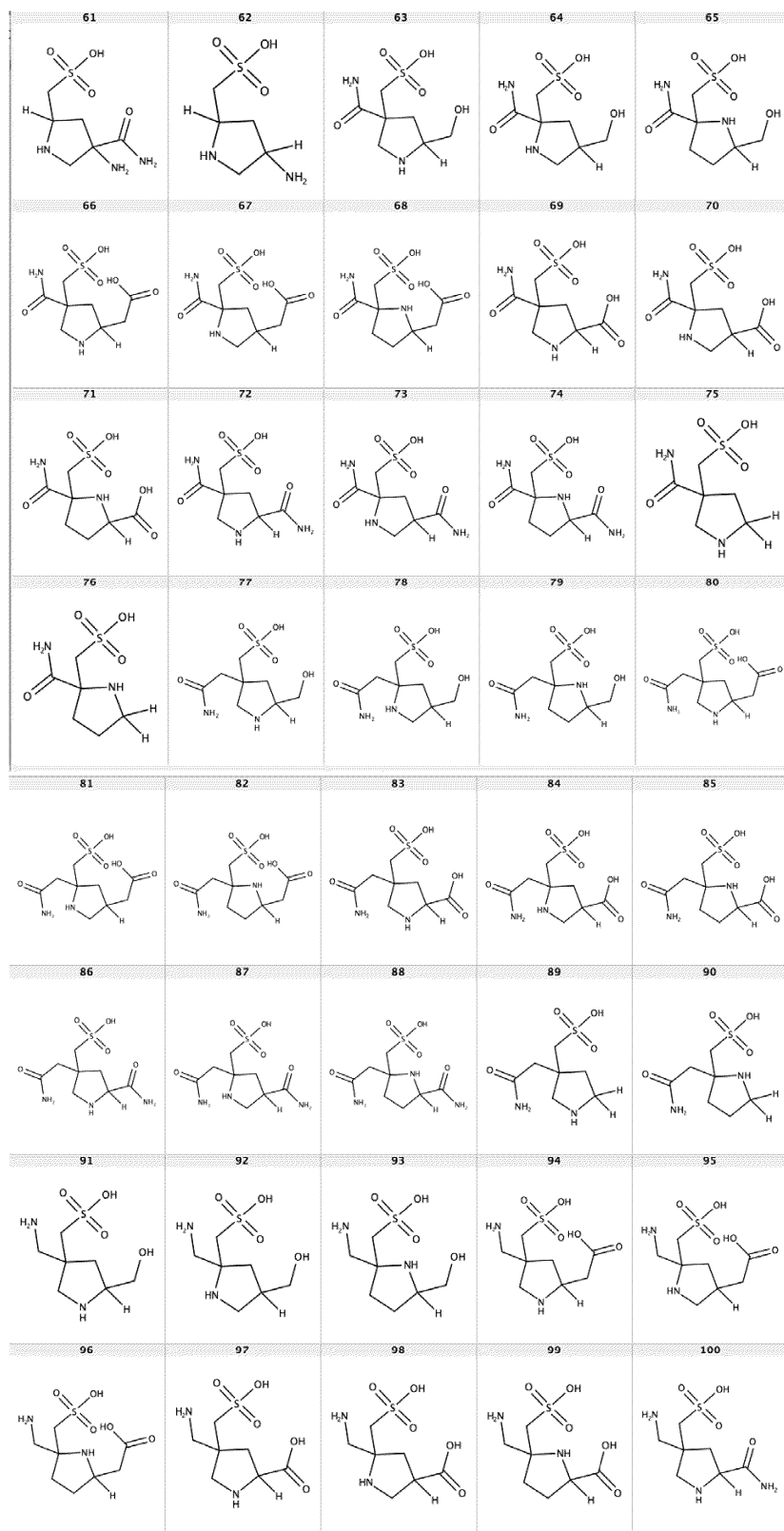
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что пациент является ApoE4-положительным.

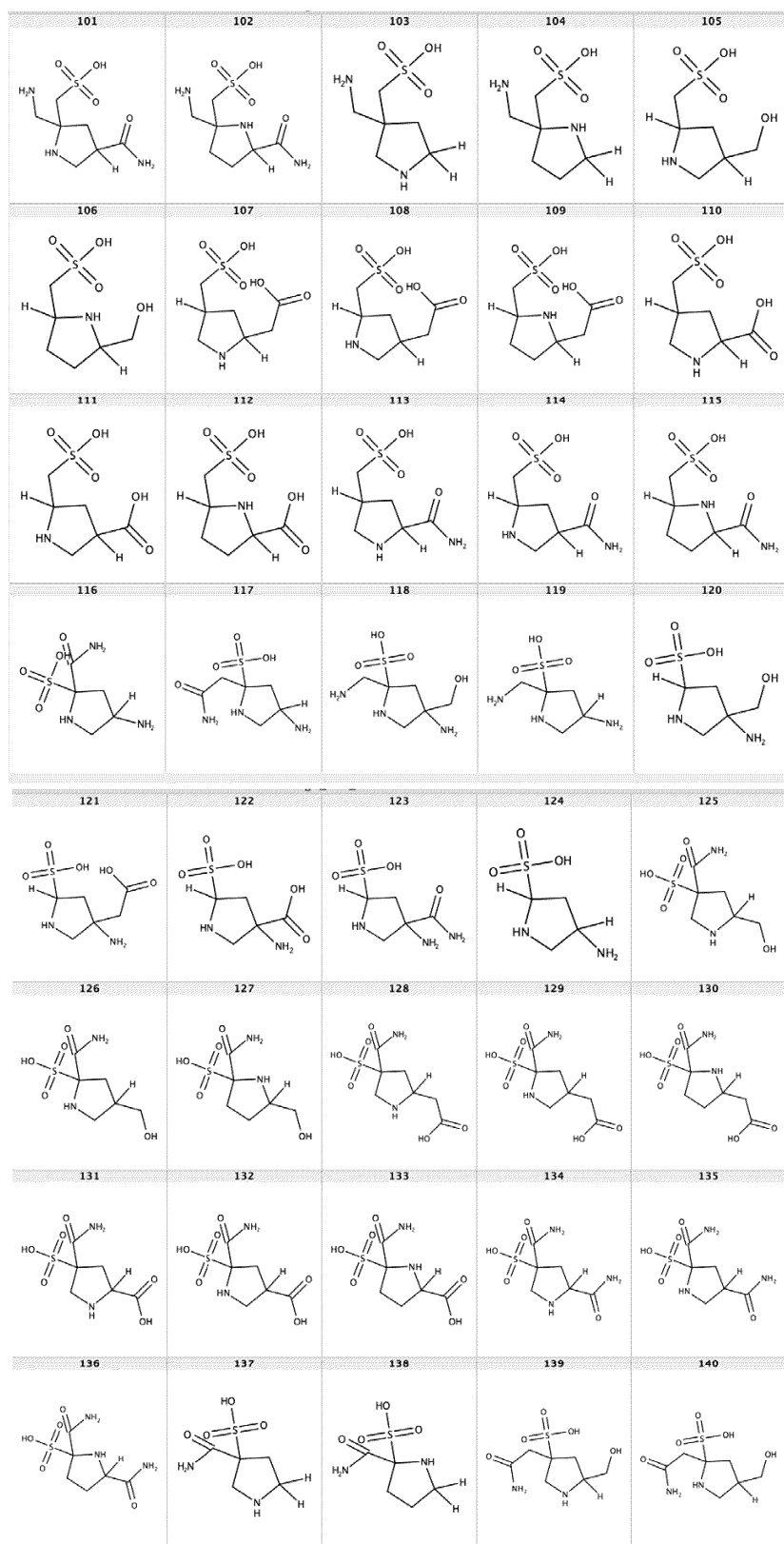
11. Способ по п.10, отличающийся тем, что пациент является гомозиготным по ApoE4.

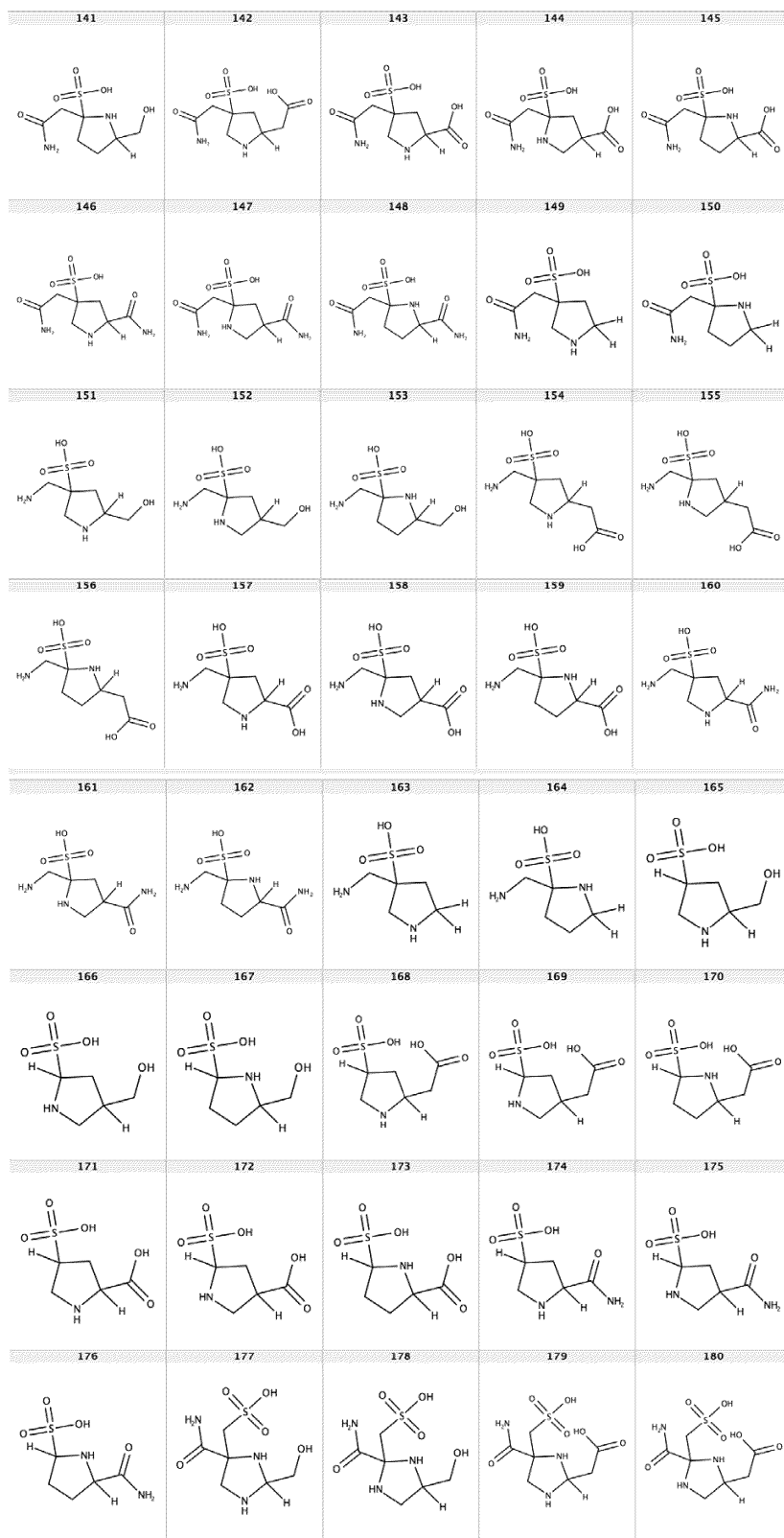
12. Способ по любому из пп.9-11, обеспечивающий снижение когнитивного нарушения у пациента.



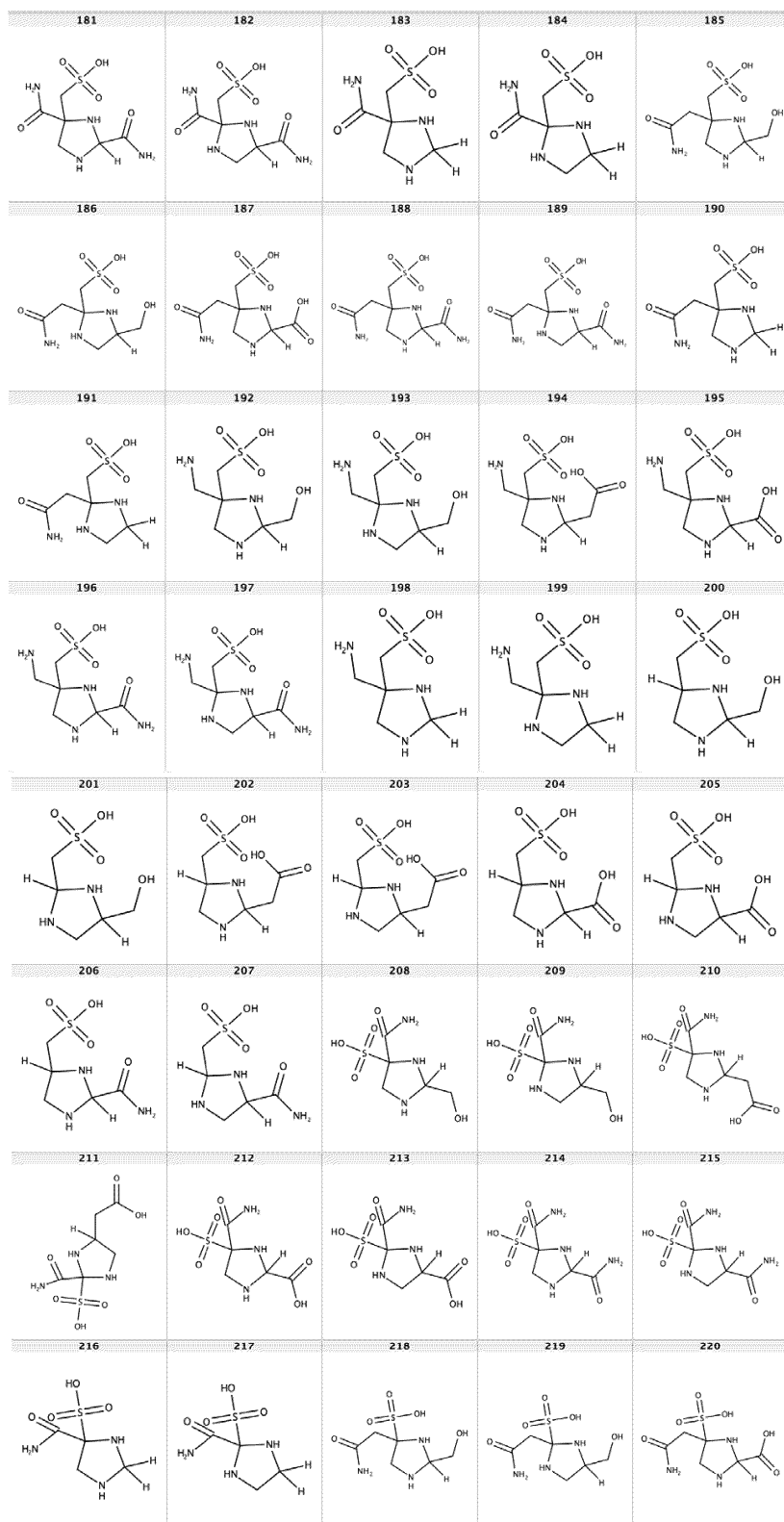


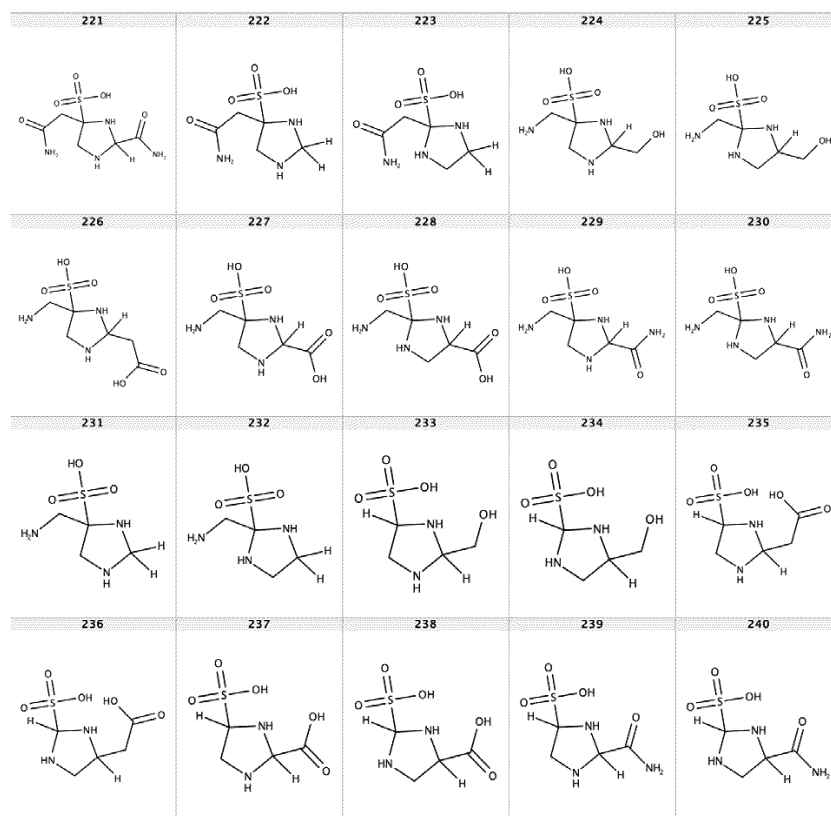








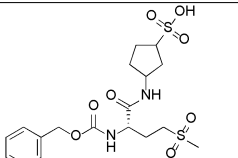
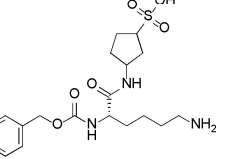
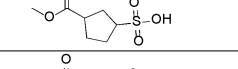
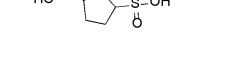
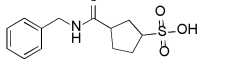
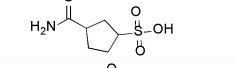
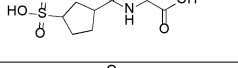
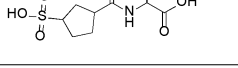
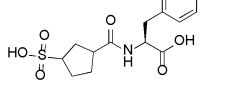
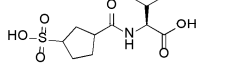
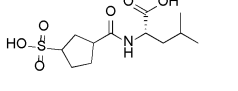
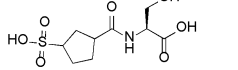
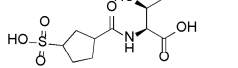
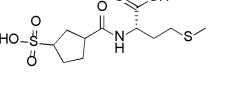
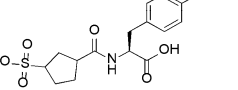
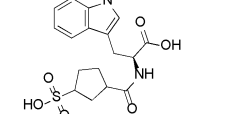
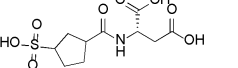


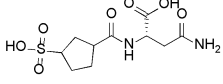
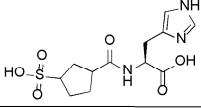
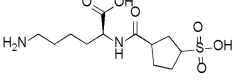
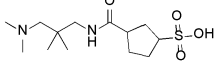
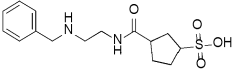
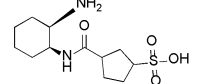
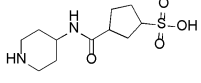
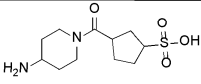
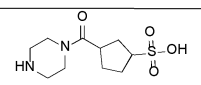
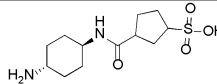
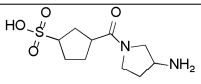
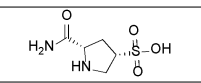
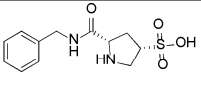
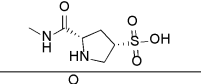
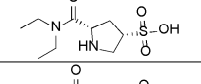
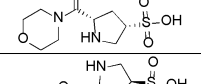
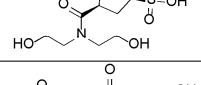
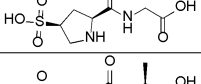
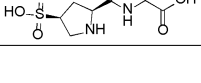


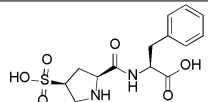
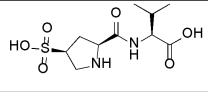
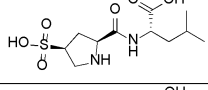
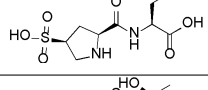
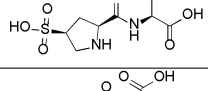
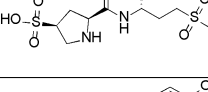
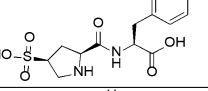
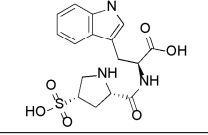
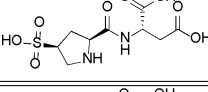
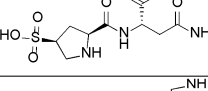
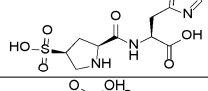
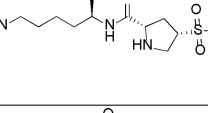
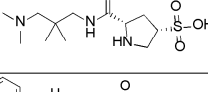
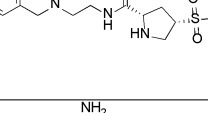
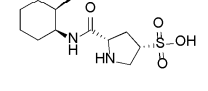
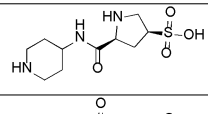
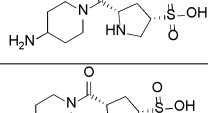
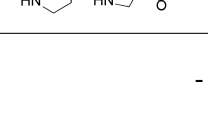
Фиг. 1

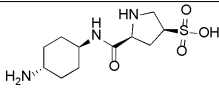
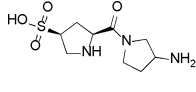
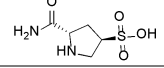
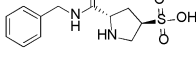
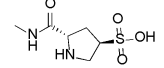
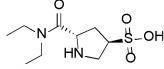
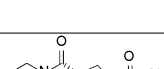
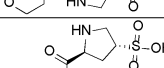
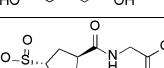
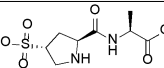
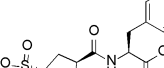
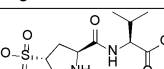
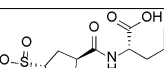
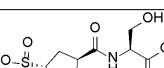
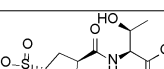
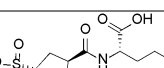

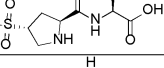
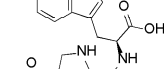
Соед. номер	Структура	ЯМР 1H ЯМР (400 МГц, D2O):	МС [M+H]:
2000			166,21
2001			166,21
2002		1,57(ск), 1,76(о), 1,85(к), 1,91(ск), 2,21(о), 2,22(т), 2,21(к), 2,58(т), 2,93(т), 3,2(н), 3,26(т), 3,3(н), 5,18(с), 7,52(с), 11,18(с)	238,27
2003		1,57(ск), 1,76(о), 1,85(к), 1,91(ск), 2,21(о), 2,22(т), 2,21(к), 2,58(т), 2,93(т), 3,2(н), 3,26(т), 3,3(н), 5,18(с), 7,52(с), 11,18(с)	238,37
2004		1,57(ск), 1,76(о), 1,85(к), 1,9(ск), 2,21(о), 2,21(к), 2,31(т), 2,67(т), 2,93(т), 3,2(н), 3,27(т), 3,29(н), 3,7(с), 4,45(с), 7,49(с)	252,30
2005		3,79-3,76 (м, 1H), 3,55- 3,51 (м, 1H), 2,56-2,48 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H), 1,92 (м, 1H)	166,00
2006		1,57(ск), 1,76(о), 1,85(к), 1,91(ск), 2,21(о), 2,22(т), 2,21(к), 2,58(т), 2,93(т), 3,2(н), 3,26(т), 3,3(н), 5,18(с), 7,52(с), 11,18(с)	238,27
2007		1,67(ск), 1,77(о), 1,95(к), 2,01(ск), 2,22(о), 2,31(к), 3,3(н), 3,33(с), 3,51(н), 3,66(с), 3,77(с), 6,91(с), 7,71(с)	223,26
2008		7,61 (с), 6,64 (с), 4,09 (к), 3,54 (н), 3,28 (н), 3,06 (с), 2,31 (к), 2,19 (ск), 2,01 (о), 1,95 (к), 1,74 (ск), 1,67(о), 1,49 (т)	237,29
2009		1,63(ск), 1,72(о), 1,92(к), 1,97(ск), 2,17(о), 2,28(к), 2,92(с), 3,07(ск), 3,25(н), 3,31(ск), 3,53(м), 4,04(т), 6,5(с), 7,22(н), 7,26(м), 7,28(т), 7,3(с)	313,38

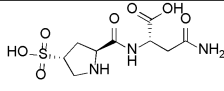
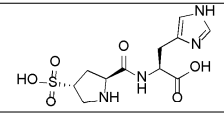
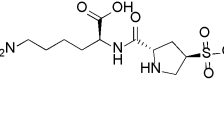
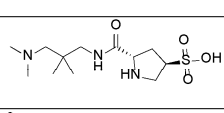
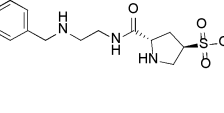
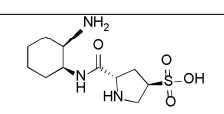
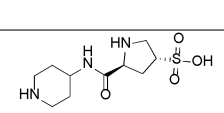
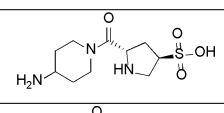
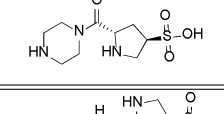
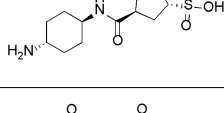
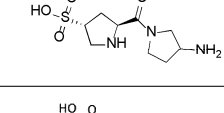
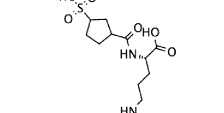
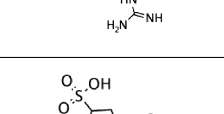
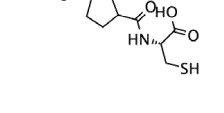
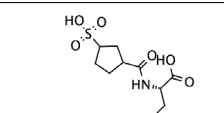
2010		4,31-4,27 (m, 1H), 3,63-3,50 (m, 1H), 3,48-3,46 (дд, J = 2,4 Гц, 6,4 Гц, 1H), 2,29-2,21 (m, 1H), 2,19-2,06 (m, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,69-1,67 (m, 1H), 1,04-0,94 (m, 6H).	265,00
2011		4,28-4,26 (m, 1H), 3,70 (мс, 1H), 3,63-3,47 (m, 1H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,73-1,56 (m, 4H), 0,95-0,92 (m, 6H).	279,00
2012		1,65(ск), 1,73(о), 1,93(к), 1,99(ск), 2,18(о), 2,29(к), 3,26(н), 3,52(н), 3,61(с), 3,64(а), 3,71(а), 3,83(с), 3,86(т), 7,01(с), 7,53(с)	253,29
2013		1,2(а), 1,63(ск), 1,74(о), 1,91(к), 1,96(ск), 2,19(о), 2,27(к), 3,28(н), 3,52(н), 3,56(с), 3,68(а), 3,94(о), 4,77(с), 6,85(с), 7,44(с)	267,31
2014		4,20-4,16 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,56 (мс, 1H), 3,49-3,41 (m, 1H), 3,23-3,19 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,21-2,05 (m, 5H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,57 (мс, 1H).	329,40
2015		7,06 (мс, 2H), 6,81-6,80 (д, J = 4,0 Гц, 2H), 4,04 (мс, 1H), 3,93-3,92 (д, J = 4,0 Гц, 1H), 3,28-3,24 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 3,11-3,03 (т, J = 16,0 Гц, 1H), 2,92-2,86 (т, J = 12,0 Гц, 1H), 1,94-1,75 (m, 6H).	329,38
2016		1,7(ск), 1,78(о), 1,98(к), 2,03(ск), 2,23(о), 2,34(к), 2,92(с), 3,07(к), 3,31(н), 3,33(к), 3,59(н), 4,04(т), 6,9(с), 7,02(ск), 7,11(т), 7,14(ск), 7,34(к), 7,39(с), 7,57(к), 9,59(с)	352,41
2017		1,65(ск), 1,74(о), 1,94(к), 1,99(ск), 2,19(о), 2,3(к), 2,64(а), 2,75(а), 2,92(с), 3,27(н), 3,53(н), 4(т), 7,04(с), 7,53(с), 11,18(с)	281,30
2018		1,63(ск), 1,72(о), 1,92(к), 1,97(ск), 2,17(о), 2,28(к), 2,61(а), 2,79(а), 2,92(с), 3,25(н), 3,51(н), 3,89(т), 7,22(с), 7,28(с), 7,71(с)	280,31
2019		1,73(ск), 1,81(о), 2,01(к), 2,07(ск), 2,26(о), 2,38(к), 2,92(с), 3,1(к), 3,16(к), 3,35(н), 3,63(н), 4,15(т), 6,89(с), 7,1(т), 7,44(с), 8,53(с), 10,86(с)	303,35
2020		1,36(н), 1,39(с), 1,54(н), 1,55(ск), 1,59(н), 1,62(н), 1,64(к), 1,72(о), 1,75(ск), 1,92(к), 1,98(ск), 2,17(о), 2,29(к), 2,4(т), 2,79(т), 2,92(с), 3,26(н), 3,3(н), 3,54(т), 6,46(с), 7,71(с)	294,38
2021		7,37-7,31 (m, 3H), 7,26-7,24 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 7,03 (мс, 2H), 6,78-6,74 (m, 2H), 5,05-4,92 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,30-2,70 (m, 3H), 2,04-1,58 (m, 5H), 1,58-1,19 (m, 1H).	463,44
2022			437,48
2023			399,47
2024		7,43 (с, 6H), 5,21-5,04 (m, 3H), 4,36-4,22 (m, 1H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,92-3,71 (m, 1H), 3,59-3,26 (m, 2H), 2,77-1,40 (m, 18H), 0,92-0,88 (m, 10H).	413,45
2025			387,42

2026		7,35 (mc, 5H), 5,05 (c, 2H), 4,11 (c, 2H), 3,48-3,39 (m, 1H), 3,21 (c, 2H), 3,00 (c, 3H), 2,14-2,00 (m, 5H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 1H).	463,00
2027			428,52
2028		3,71 (c, 3H), 3,55-3,41 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 1H), 2,42-1,75 (m, 6H).	207,00
2029		Первый изомер: 3,53-3,45 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,19-2,11 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,97-1,71 (m, 2H); Второй изомер: 3,44-3,38 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,27-2,35 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 3H), 1,97-1,71 (m, 2H).	193,00
2030		7,48-7,32 (m, 5H), 4,40-4,39 (д, J = 2,84 Гц, 2H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,36-1,77 (m, 6H).	284,12
2031		1,7(ск), 1,89(о), 2,03(т), 2,14(ск), 2,34(о), 2,39(т), 2,83(н), 3,42(н), 8,06(с), 9,2(с)	194,22
2032		12,8(с), 7,89(с), 7,28(с), 3,85(с), 3,84(с), 3,44(н), 2,81(н), 2,43(т), 2,36(о), 2,17(ск), 2,06(т), 1,91(о), 1,73(ск)	252,25
2033		12(с), 7,79(с), 7,01(с), 4,32(к), 3,42(н), 2,84(н), 2,43(т), 2,34(о), 2,17(ск), 2,06(т), 1,89(о), 1,73(ск), 1,33(а)	266,28
2034		$\delta$ 7,34-7,25 (m, 5H), 4,69 (mc, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,99-2,93 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,85-2,82 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,19-1,80 (m, 5H).	342,01
2035		11,27(с), 7,7(с), 6,9(с), 4,28(а), 3,44(н), 2,83(н), 2,4(т), 2,36(о), 2,16(м), 2,14(ск), 2,04(т), 1,91(о), 1,7(ск), 0,93(а)	294,33
2036		9,36(с), 7,69(с), 6,59(с), 4,12(т), 3,44(н), 2,81(н), 2,44(т), 2,36(о), 2,18(ск), 2,08(т), 1,91(о), 1,77(к), 1,74(ск), 1,61(м), 1,23(к), 0,86(а)	308,36
2037		$\delta$ 4,49 (с, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,08-2,95 (m, 1H), 2,18-1,71 (m, 5H).	281,80
2038		10,21(с), 7,61(с), 7,51(с), 4,77(с), 4,03(о), 3,98(а), 3,42(н), 2,82(н), 2,38(т), 2,34(о), 2,13(ск), 2,02(т), 1,89(о), 1,69(ск), 0,99(а)	296,31
2039		9,36(с), 7,79(с), 6,8(с), 4,3(т), 3,43(н), 2,83(н), 2,55(т), 2,51(т), 2,42(т), 2,35(о), 2,17(ск), 2,06(т), 2,04(с), 2,03(ск), 1,9(о), 1,89(ск), 1,73(ск)	326,39
2040		8,19(с), 7,56(с), 7,44(с), 6,97(с), 6,94(ск), 6,66(а), 4,7(т), 3,4(н), 3,31(ск), 3,21(ск), 2,83(н), 2,39(т), 2,32(ск), 2,14(о), 2,03(т), 1,87(ск), 1,7(о)	258,38
2041		9,59(с), 7,57(к), 7,57(с), 7,54(с), 7,44(с), 7,34(к), 7,25(т), 7,14(ск), 7,02(ск), 4,7(т), 3,46(н), 3,39(с), 3,16(к), 2,89(н), 2,45(т), 2,38(о), 2,2(ск), 2,09(т), 1,93(о), 1,76(ск)	381,42
2042		11,18(с), 9,36(с), 8,62(с), 7,71(с), 4,51(т), 3,42(н), 2,93(а), 2,83(н), 2,82(а), 2,41(т), 2,33(о), 2,15(ск), 2,05(т), 1,88(о), 1,72(ск)	310,29

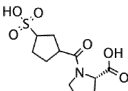
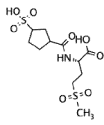
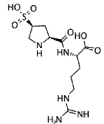
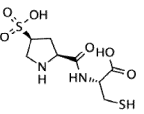
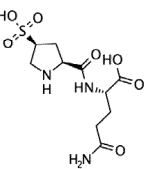
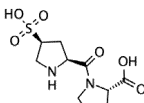
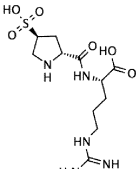
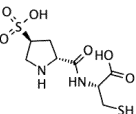
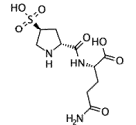
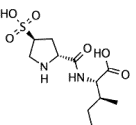
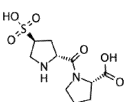
2043		9,36(c), 8,19(c), 7,89(c), 7,18(c), 4,44(t), 3,4(h), 2,86(a), 2,81(h), 2,64(a), 2,39(t), 2,31(o), 2,13(ck), 2,03(t), 1,86(o), 1,7(ck)	309,31
2044		10,86(c), 9,36(c), 8,53(c), 8,02(c), 7,62(c), 7(t), 4,66(t), 3,49(h), 3,34(k), 3,28(k), 2,92(h), 2,49(t), 2,41(o), 2,23(ck), 2,13(t), 1,96(o), 1,79(ck)	332,34
2045		12,4(c), 7,89(c), 6,98(c), 4,28(t), 3,4(h), 2,8(h), 2,79(t), 2,4(t), 2,4(t), 2,32(o), 2,14(ck), 2,04(t), 2,02(ck), 1,87(o), 1,7(ck), 1,61(m), 1,59(h), 1,58(ck), 1,55(n), 1,39(c), 1,36(h)	323,38
2046		0,86(c), 1,7(ck), 1,91(o), 1,93(c), 2,03(t), 2,14(ck), 2,28(c), 2,33(c), 2,36(o), 2,4(t), 2,77(h), 2,81(c), 3,2(c), 3,44(h), 5,99(c), 7,68(c)	307,42
2047		1,67(ck), 1,8(c), 1,87(o), 2(t), 2,11(ck), 2,32(o), 2,37(t), 2,58(t), 2,78(h), 2,89(t), 3,1(t), 3,4(h), 3,41(t), 3,43(t), 3,55(t), 6,2(c), 7,27(h), 7,3(m), 7,33(t), 7,65(e)	327,41
2048		1,33(h), 1,33(h), 1,64(o), 1,68(ck), 1,69(o), 1,72(n), 1,72(n), 1,9(o), 2,01(t), 2,09(ck), 2,11(ck), 2,13(ck), 2,35(o), 2,37(t), 2,5(c), 2,77(h), 2,85(o), 3,22(o), 3,43(h), 5,52(c), 7,94(c)	291,38
2049		1,41(o), 1,7(ck), 1,88(o), 1,87(ck), 2,03(t), 2,14(ck), 2,33(o), 2,39(t), 2,61(k), 2,78(h), 2,95(t), 3,15(h), 3,42(h), 4,72(c), 5,81(c), 7,94(c)	277,35
2050		1,33(c), 1,49(o), 1,76(ck), 1,9(o), 1,95(ck), 2,09(t), 2,19(ck), 2,35(o), 2,45(t), 2,74(h), 2,76(k), 2,8(h), 3,2(t), 3,43(h), 7,94(c)	277,35
2051		1,74(ck), 1,89(o), 1,92(c), 2,07(t), 2,18(ck), 2,34(o), 2,44(t), 2,69(k), 2,87(h), 3(t), 3,34(k), 3,42(h), 3,67(t), 7,94(c)	263,35
2052		1,15(c), 1,21(o), 1,26(o), 1,61(h), 1,66(ck), 1,71(ck), 1,71(ck), 1,9(o), 2,04(t), 2,15(ck), 2,35(o), 2,41(t), 2,64(h), 2,79(h), 3,43(h), 6,28(c), 7,94(c)	291,38
2053		1,63(o), 1,72(ck), 1,89(o), 2,05(t), 2,08(o), 2,16(ck), 2,34(o), 2,42(t), 2,84(h), 2,91(t), 2,9(c), 3,02(a), 3,11(m), 3,32(t), 3,42(h), 3,41(a), 7,81(c)	263,32
2054		2,17(k), 2,53(k), 3,34(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,25(k), 5,85(c), 7,07(c), 7,94(c)	195,21
2055		7,52-7,38 (m, 5H), 4,54-4,45 (a, J = 4,6 Гц, 2H), 4,43-4,38 (т, J = 8,6 Гц, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,71-3,61 (m, 2H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 1H)	285,33
2056		2,2(k), 2,57(k), 2,72(c), 3,38(a), 3,59(m), 3,77(a), 4,25(k), 5,93(c), 6,78(c), 7,85(c)	209,23
2057		1,14(t), 2,25(k), 2,61(k), 3,31(k), 3,36(a), 3,46(k), 3,58(m), 3,76(a), 4,26(k), 6,26(c), 7,75(c)	251,31
2058		2,22(k), 2,58(k), 3,35(a), 3,5(k), 3,54(k), 3,57(m), 3,68(t), 3,73(t), 3,75(a), 4,27(k), 6,34(c), 7,7(c)	265,30
2059		2,21(k), 2,57(k), 3,03(t), 3,21(t), 3,34(a), 3,56(m), 3,56(t), 3,74(a), 3,76(t), 4,06(c), 4,23(k), 6,3(c), 7,58(c)	283,31
2060		2,2(k), 2,56(k), 3,36(a), 3,58(m), 3,76(a), 3,84(c), 3,85(c), 4,23(k), 6,5(c), 7,66(c), 7,77(c), 12,8(c)	253,24
2061		1,33(a), 2,2(k), 2,56(k), 3,34(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,26(k), 4,32(k), 6,4(c), 7,67(c), 8,36(c), 12(c)	267,27

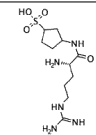
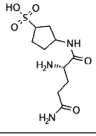
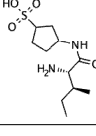
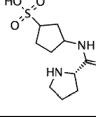
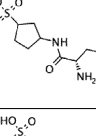
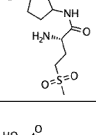
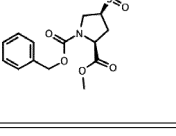
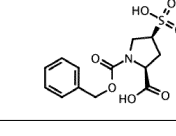
2062		2,16(κ), 2,53(κ), 3,21(κκ), 3,31(κκ), 3,31(α), 3,53(μ), 3,71(α), 4,25(κ), 4,7(τ), 6,39(ε), 7,22(η), 7,25(μ), 7,28(τ), 7,36(ε), 7,44(ε), 8(ε)	343,37
2063		0,93(α), 2,08(μ), 2,17(κ), 2,53(κ), 3,36(α), 3,57(μ), 3,75(α), 4,12(α), 4,26(κ), 6,3(ε), 7,3(ε), 7,58(ε), 11,27(ε)	295,32
2064		0,86(α), 1,23(κ), 1,61(μ), 1,77(κ), 2,21(κ), 2,57(κ), 3,36(α), 3,58(μ), 3,76(α), 4,12(τ), 4,23(κ), 6,5(ε), 7,58(ε), 8(ε), 9,36(ε)	309,35
2065		2,18(κ), 2,54(κ), 3,33(α), 3,55(μ), 3,61(ε), 3,72(α), 3,83(α), 4,02(α), 4,24(κ), 4,27(τ), 6,42(ε), 7,59(ε), 8,16(ε), 10,21(ε)	283,27
2066		0,99(α), 2,16(κ), 2,52(κ), 3,34(α), 3,56(μ), 3,74(α), 3,98(α), 4,03(ε), 4,24(κ), 4,77(ε), 6,28(ε), 7,5(ε), 7,89(ε), 10,21(ε)	297,29
2067		2,18(κ), 2,3(κ), 2,43(κκ), 2,54(κ), 2,85(τ), 3,16(τ), 3,21(ε), 3,33(α), 3,55(μ), 3,73(α), 4,23(κ), 4,3(τ), 6,66(ε), 7,68(ε), 8(ε), 9,36(ε)	359,38
2068		2,17(κ), 2,53(κ), 3,21(κκ), 3,31(κκ), 3,32(α), 3,54(μ), 3,71(α), 4,25(κ), 4,7(τ), 6,5(ε), 6,66(α), 6,94(κκ), 7,44(ε), 7,45(ε), 8(ε), 8,19(ε)	359,37
2069		2,23(κ), 2,59(κ), 3,16(κ), 3,38(α), 3,39(κ), 3,59(μ), 3,77(α), 4,24(τ), 4,31(κ), 6,81(ε), 7,02(κκ), 7,14(κκ), 7,25(τ), 7,34(κ), 7,44(ε), 7,45(ε), 7,57(κ), 8(ε), 9,59(ε)	382,40
2070		2,18(κ), 2,54(κ), 2,83(α), 2,94(α), 3,33(α), 3,55(μ), 3,73(α), 4,25(κ), 4,53(τ), 6,45(ε), 7,59(ε), 8(ε), 9,36(ε), 11,18(ε)	311,28
2071		2,16(κ), 2,53(κ), 2,64(α), 2,86(α), 3,31(α), 3,53(μ), 3,71(α), 4,23(κ), 4,59(τ), 6,4(ε), 7,18(ε), 7,77(ε), 8(ε), 9,36(ε)	320,29
2072		2,26(κ), 2,62(κ), 3,3(κ), 3,36(ε), 3,41(α), 3,63(μ), 3,81(α), 4,35(κ), 4,69(τ), 6,68(ε), 7(τ), 7,5(ε), 8(ε), 8,53(ε), 9,36(ε), 10,86(ε)	333,33
2073		1,36(η), 1,39(ε), 1,54(η), 1,59(η), 1,59(κκ), 1,62(η), 2,04(κκ), 2,17(κ), 2,4(τ), 2,53(κ), 2,79(τ), 3,32(α), 3,54(μ), 3,72(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 6,39(ε), 7,77(ε), 8(ε), 12,4(ε)	324,36
2074		0,86(ε), 1,93(ε), 2,17(κ), 2,28(ε), 2,33(ε), 2,53(κ), 2,83(ε), 3,23(ε), 3,36(α), 3,58(μ), 3,75(α), 4,19(κ), 6,37(ε), 6,42(ε), 7,57(ε)	308,41
2075		1,8(ε), 2,14(κ), 2,5(κ), 2,58(τ), 2,89(τ), 3,1(τ), 3,32(α), 3,41(τ), 3,43(τ), 3,54(μ), 3,55(τ), 3,71(α), 4,2(κ), 6,19(ε), 6,58(ε), 7,27(η), 7,3(μ), 7,33(τ), 7,53(ε)	328,40
2076		1,33(η), 1,33(η), 1,64(ο), 1,69(ο), 1,72(η), 1,72(η), 2,09(κκ), 2,13(κκ), 2,14(κ), 2,51(κ), 2,5(ε), 2,87(ο), 3,25(ο), 3,35(α), 3,56(μ), 3,74(α), 4,2(κ), 5,9(ε), 6,17(ε), 7,82(ε)	292,37
2077		1,43(ο), 1,89(κκ), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,57(κ), 2,91(τ), 3,18(η), 3,33(α), 3,55(μ), 3,73(α), 4,2(κ), 4,72(ε), 6,19(ε), 6,38(ε), 7,82(ε)	278,34
2078		1,33(ε), 1,5(ο), 1,97(κκ), 2,22(κ), 2,58(κ), 2,71(η), 2,78(κ), 3,22(τ), 3,35(α), 3,57(μ), 3,75(α), 4,22(κ), 6,53(ε), 7,82(ε)	278,34
2079		1,92(ε), 2,21(κ), 2,57(κ), 2,69(κ), 3(τ), 3,34(κ), 3,34(α), 3,55(μ), 3,67(τ), 3,73(α), 4,3(κ), 6,54(ε), 7,82(ε)	264,31

2080		1,18(o), 1,15(c), 1,28(o), 1,61(h), 1,62(ck), 1,73(ck), 2,18(k), 2,54(k), 2,64(h), 3,35(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,21(k), 6,36(c), 6,66(c), 7,82(c)	292,37
2081		1,64(o), 2,1(o), 2,19(k), 2,55(k), 2,9(c), 2,93(r), 3,04(a), 3,13(m), 3,34(a), 3,34(r), 3,44(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,27(k), 6,41(c), 7,69(c)	264,31
2082		2,17(k), 2,53(k), 3,34(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,25(k), 5,85(c), 7,07(c), 7,94(c)	195,21
2083		7,44-7,32 (m, 5H), 4,42 (c, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,23-3,18 (m, 1H), 2,50-2,43 (m, 1H), 2,26-2,16 (m, 1H)	285,33
2084		4,47-4,43 (r, J = 8,0 Гц, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,80 (c, 3H), 2,39-2,31 (m, 1H)	209,23
2085		3,93-3,88 (m, 1H), 3,78-3,76 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,52-3,32 (m, 4H), 3,10-2,97 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 1H), 1,25-1,21 (r, J = 8,0 Гц, 3H), 1,16-1,12 (r, J = 8,0 Гц, 3H)	251,00
2086		2,22(k), 2,58(k), 3,35(a), 3,5(k), 3,54(k), 3,57(m), 3,68(r), 3,73(r), 3,75(a), 4,27(k), 6,34(c), 7,7(c)	265,30
2087		2,21(k), 2,57(k), 3,03(r), 3,21(r), 3,34(a), 3,56(m), 3,56(r), 3,74(a), 3,76(r), 4,06(c), 4,23(k), 6,3(c), 7,58(c)	283,31
2088		2,2(k), 2,56(k), 3,36(a), 3,58(m), 3,76(a), 3,84(c), 3,85(c), 4,23(k), 6,5(c), 7,66(c), 7,77(c), 12,8(c)	253,24
2089		1,33(a), 2,2(k), 2,56(k), 3,34(a), 3,56(m), 3,74(a), 4,26(k), 4,32(k), 6,4(c), 7,67(c), 8,36(c), 12(c)	267,27
2090		2,16(k), 2,53(k), 3,21(ck), 3,31(ck), 3,31(a), 3,53(m), 3,71(a), 4,25(k), 4,7(r), 6,39(c), 7,22(h), 7,25(m), 7,28(r), 7,36(c), 7,44(c), 8(c)	343,37
2091		0,93(a), 2,08(m), 2,17(k), 2,53(k), 3,36(a), 3,57(m), 3,75(a), 4,12(a), 4,26(k), 6,3(c), 7,3(c), 7,58(c), 11,27(c)	295,32
2092		0,86(a), 1,23(k), 1,61(m), 1,77(k), 2,21(k), 2,57(k), 3,36(a), 3,58(m), 3,76(a), 4,12(r), 4,23(k), 6,5(c), 7,58(c), 8(c), 9,36(c)	309,35
2093		2,18(k), 2,54(k), 3,33(a), 3,55(m), 3,61(c), 3,72(a), 3,83(a), 4,02(a), 4,24(k), 4,27(r), 6,42(c), 7,59(c), 8,16(c), 10,21(c)	283,27
2094		0,99(a), 2,16(k), 2,52(k), 3,34(a), 3,56(m), 3,74(a), 3,98(a), 4,03(o), 4,24(k), 4,77(c), 6,28(c), 7,5(c), 7,89(c), 10,21(c)	297,29
2095		2,18(k), 2,3(ck), 2,43(ck), 2,54(k), 2,85(r), 3,16(r), 3,21(c), 3,33(a), 3,55(m), 3,73(a), 4,23(k), 4,3(r), 6,66(c), 7,68(c), 8(c), 9,36(c)	359,38
2096		2,17(k), 2,53(k), 3,21(ck), 3,31(ck), 3,32(a), 3,54(m), 3,71(a), 4,25(k), 4,7(r), 6,5(c), 6,66(a), 6,94(ck), 7,44(c), 7,45(c), 8(c), 8,19(c)	359,37
2097		2,17(k), 2,53(k), 3,21(ck), 3,31(ck), 3,32(a), 3,54(m), 3,71(a), 4,25(k), 4,7(r), 6,5(c), 6,66(a), 6,94(ck), 7,44(c), 7,45(c), 8(c), 8,19(c)	382,40
2098		2,18(k), 2,54(k), 2,83(a), 2,94(a), 3,33(a), 3,55(m), 3,73(a), 4,25(k), 4,53(r), 6,45(c), 7,59(c), 8(c), 9,36(c), 11,18(c)	311,28

2099		2,16(κ), 2,53(κ), 2,64(α), 2,86(α), 3,31(α), 3,53(μ), 3,71(α), 4,23(κ), 4,59(τ), 6,4(c), 7,18(c), 7,77(c), 8(c), 9,36(c)	310,29
2100		2,26(κ), 2,62(κ), 3,3(κ), 3,36(κ), 3,41(α), 3,63(μ), 3,81(α), 4,35(κ), 4,69(τ), 6,68(c), 7(τ), 7,5(c), 8(c), 8,53(c), 9,36(c), 10,86(c)	333,33
2101		1,36(η), 1,39(c), 1,54(η), 1,59(η), 1,59(σκ), 1,62(η), 2,04(σκ), 2,17(κ), 2,4(τ), 2,53(κ), 2,79(τ), 3,32(α), 3,54(η), 3,72(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 6,39(c), 7,77(c), 8(c), 12,4(c)	324,36
2102		0,86(c), 1,93(c), 2,17(κ), 2,28(c), 2,33(c), 2,53(κ), 2,83(c), 3,23(c), 3,36(α), 3,58(μ), 3,75(α), 4,19(κ), 6,37(c), 6,42(c), 7,57(c)	308,41
2103		1,8(c), 2,14(κ), 2,5(κ), 2,58(τ), 2,89(τ), 3,1(τ), 3,32(α), 3,41(τ), 3,43(τ), 3,54(μ), 3,55(τ), 3,71(α), 4,2(κ), 6,19(c), 6,58(c), 7,27(η), 7,3(μ), 7,33(τ), 7,53(c)	328,40
2104		1,33(η), 1,33(η), 1,64(o), 1,69(o), 1,72(η), 1,72(η), 2,09(σκ), 2,13(σκ), 2,14(κ), 2,51(κ), 2,5(c), 2,87(o), 3,25(o), 3,35(α), 3,56(μ), 3,74(α), 4,2(κ), 5,9(c), 6,17(c), 7,82(c)	292,37
2105		1,43(o), 1,89(σκ), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,57(κ), 2,91(τ), 3,18(η), 3,33(α), 3,55(μ), 3,73(α), 4,2(κ), 4,72(c), 6,19(c), 6,38(c), 7,82(c)	278,34
2106		1,33(c), 1,5(o), 1,97(σκ), 2,22(κ), 2,58(κ), 2,71(η), 2,78(κ), 3,22(τ), 3,35(α), 3,57(μ), 3,75(α), 4,22(κ), 6,53(c), 7,82(c)	278,34
2107		1,92(c), 2,21(κ), 2,57(κ), 2,69(κ), 3(τ), 3,34(κ), 3,34(α), 3,55(μ), 3,67(τ), 3,73(α), 4,3(κ), 6,54(c), 7,82(c)	264,31
2108		1,18(o), 1,15(c), 1,28(o), 1,61(η), 1,62(σκ), 1,73(σκ), 2,18(κ), 2,54(κ), 2,64(η), 3,35(α), 3,56(μ), 3,74(α), 4,21(κ), 6,36(c), 6,66(c), 7,82(c)	292,37
2109		1,64(o), 2,1(o), 2,19(κ), 2,55(κ), 2,9(c), 2,93(τ), 3,04(α), 3,13(μ), 3,34(α), 3,34(τ), 3,44(α), 3,56(μ), 3,74(α), 4,27(κ), 6,41(c), 7,69(c)	264,31
2110		1,44(η), 1,66(η), 1,7(o), 1,7(κ), 1,86(κ), 1,85(σκ), 2,03(τ), 2,13(o), 2,31(σκ), 2,39(τ), 2,8(η), 2,95(τ), 3,29(τ), 3,4(η), 4,28(τ), 4,97(c), 6(c), 7,27(c), 7,61(c), 7,89(c), 12,4(c)	351,39
2111			
2112		1,7(o), 1,87(κ), 1,97(σκ), 2,03(τ), 2,07(τ), 2,14(o), 2,14(σκ), 2,32(σκ), 2,39(τ), 2,62(τ), 2,8(η), 3,4(η), 4,28(τ), 7,1(c), 7,74(c), 7,89(c), 12,4(c)	323,33
2113		0,82(τ), 0,82(α), 1,09(o), 1,38(o), 1,71(o), 1,74(μ), 1,91(σκ), 2,04(τ), 2,15(o), 2,36(σκ), 2,4(τ), 2,83(η), 3,44(η), 4,02(α), 6,47(c), 7,69(c), 11,27(c)	292,32



2114		1,67(m), 1,78(o), 1,85(m), 1,88(ck), 1,91(o), 2,11(τ), 2,21(o), 2,34(o), 2,33(ck), 2,47(τ), 2,92(η), 3,41(η), 3,64(τ), 3,76(τ), 4,68(κ), 7,63(c), 10,21(c)	292,32
2115		1,71(o), 1,88(ck), 2,05(τ), 2,15(o), 2,28(ck), 2,33(ck), 2,41(ck), 2,41(τ), 2,81(η), 2,88(τ), 3,19(τ), 3,21(c), 3,41(η), 4,3(τ), 7,73(c), 7,8(c), 9,36(c)	358,39
2116		1,44(η), 1,66(η), 1,7(ck), 1,85(ck), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,95(τ), 3,29(τ), 3,31(α), 3,53(m), 3,71(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 4,97(c), 6(c), 6,5(c), 7,61(c), 7,77(c), 8(c), 12,4(c)	352,38
2117			
2118		1,97(ck), 2,07(τ), 2,14(ck), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,62(τ), 3,32(α), 3,53(m), 3,71(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 6,41(c), 7,1(c), 7,77(c), 8(c), 12,4(c)	324,32
2119		1,91(o), 1,98(m), 2,16(m), 2,24(κ), 2,34(o), 2,61(κ), 3,33(α), 3,55(m), 3,62(τ), 3,73(α), 3,74(τ), 4,35(κ), 4,68(κ), 6,83(c), 7,51(c), 10,21(e)	293,31
2120		1,44(η), 1,66(η), 1,7(ck), 1,85(ck), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,95(τ), 3,29(τ), 3,31(α), 3,53(m), 3,71(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 4,97(c), 6(c), 6,5(c), 7,61(c), 7,77(c), 8(c), 12,4(c)	352,38
2121			
2122		1,97(ck), 2,07(τ), 2,14(ck), 2,17(κ), 2,53(κ), 2,62(τ), 3,32(α), 3,53(m), 3,71(α), 4,22(κ), 4,28(τ), 6,41(c), 7,1(c), 7,77(c), 8(c), 12,4(c)	324,32
2123		0,82(τ), 0,82(α), 1,09(o), 1,38(o), 1,74(m), 2,18(κ), 2,54(κ), 3,36(α), 3,58(m), 3,76(α), 4,02(α), 4,25(κ), 6,3(c), 7,3(c), 7,58(c), 11,27(c)	309,35
2124		1,91(o), 1,98(m), 2,16(m), 2,24(κ), 2,34(o), 2,61(κ), 3,33(α), 3,55(m), 3,62(τ), 3,73(α), 3,74(τ), 4,35(κ), 4,68(κ), 6,83(c), 7,51(c), 10,21(e)	293,31

2125		1,44(н), 1,44(ск), 1,64(о), 1,67(н), 1,72(ск), 1,89(ск), 1,92(к), 1,97(о), 2,17(ск), 2,28(к), 2,92(с), 2,97(т), 3,25(н), 3,31(т), 3,5(н), 3,6(т), 4,97(с), 6,57(с), 7,61(с), 7,71(с), 8,23(с)	322,40
2126		1,64(о), 1,72(ск), 1,73(ск), 1,84(т), 1,92(к), 1,98(о), 2,17(ск), 2,17(ск), 2,28(к), 2,39(т), 2,92(с), 3,25(н), 3,5(н), 3,7(т), 6,74(с), 7,1(с), 7,71(с)	294,34
2127		0,79(а), 0,83(т), 1,2(о), 1,49(о), 1,65(о), 1,76(ск), 1,87(н), 1,93(к), 1,98(о), 2,21(ск), 2,29(к), 2,52(с), 3,3(н), 3,53(н), 3,54(а), 6,32(с), 7,51(с)	279,37
2128		1,5(м), 1,64(м), 1,68(о), 1,72(ск), 1,75(о), 2(к), 2,02(о), 2,05(ск), 2,2(о), 2,36(к), 2,91(т), 3(т), 3,28(н), 3,56(н), 3,97(к), 4,15(с), 7,17(с), 7,45(с)	263,32
2129			
2130		1,65(о), 1,73(ск), 1,93(к), 1,99(о), 2,1(ск), 2,18(ск), 2,24(ск), 2,3(к), 2,79(т), 2,92(с), 3,1(т), 3,21(с), 3,27(н), 3,51(н), 3,73(т), 6,74(с), 7,62(с)	329,40
2131		7,47-7,38 (м, 5H), 5,23-5,05 (м, 2H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,76 (с, 1,5H), 3,61 (с, 1,5H), 3,77-3,61 (м, 2H), 2,80-2,72 (м, 1H), 2,41-2,35 (м, 1H),	344,03
2132		7,46-7,39 (м, 5H), 5,18-5,13 (м, 2H), 4,35-4,28 (м, 1H), 4,10-3,95 (м, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 2,74-2,71 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H)	329,92

Фиг. 2



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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