

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 036279

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.10.21

(21) Номер заявки
201791046

(22) Дата подачи заявки
2015.11.12

(51) Int. Cl. C07K 7/08 (2006.01)
C07K 7/56 (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
A61K 38/12 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПЕПТИДЫ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

(31) 62/079,944; 62/111,388; 62/204,689

(32) 2014.11.14; 2015.02.03; 2015.08.13

(33) US

(43) 2017.09.29

(86) PCT/US2015/060265

(87) WO 2016/077518 2016.05.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

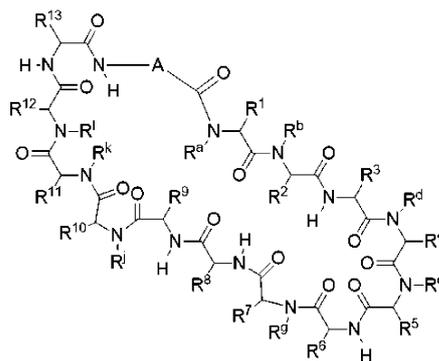
(72) Изобретатель:
Гиллман Кевин В., Гудрич Джейсон,
Бой Кеннет М., Джанг Юнхюи,

Мапелли Клаудио, Посс Майкл А.,
Сунь Ли-Цян, Чжао Цянь, Мулл
Эрик, Гиллис Эрик П., Скола Пол
Майкл, Лэнгли Дэвид Р., Минвелл
Николас А. (US)

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

(56) WO-A1-2014151634

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I), где переменные определены в формуле изобретения. Соединения являются иммуномодуляторами и могут быть применимы для лечения различных заболеваний, включая злокачественные опухоли и инфекционные заболевания.



(I)

B1

036279

036279

B1

Ссылка на родственные заявки

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 62/204689, поданной 13 августа 2015 г., предварительной заявкой на патент США № 62/111388, поданной 3 февраля 2015 г., и предварительной заявкой на патент США № 62/079944, поданной 14 ноября 2014 г., каждая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

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

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

Белок PD-1 представляет собой трансмембранный белок типа I размером 55 кДа, который представляет собой часть гена суперсемейства Ig (Agata et al., *Int. Immunol.*, 8:765-772 (1996)). PD-1 содержит мембранный проксимальный иммунорецепторный ингибирующий тирозиновый мотив (ITIM) и мембранный дистальный основанный на тирозине переключающий мотив (ITSM) (Thomas, M.L., *J. Exp. Med.*, 181:1953-1956 (1995); Vivier, E. et al., *Immunol. Today*, 18:286-291 (1997)). Хотя структурно похожий на CTLA-4, PD-1 не содержит мотив MYPPY, который характеризуется решающим значением для связывания CD80 и CD86 (B7-2). Были идентифицированы два лиганда для PD-1, PD-L1 (B7-H1) и PD-L2 (B7-DC). Было показано, что активация Т-клеток, экспрессирующих PD-1, подавляется при взаимодействии с клетками, экспрессирующими PD-L1 или PD-L2 (Freeman et al., *J. Exp. Med.*, 192:1027-1034 (2000); Latchman et al., *Nat. Immunol.*, 2:261-268 (2001); Carter et al., *Eur. J. Immunol.*, 32:634-643 (2002)). Как PD-L1, так и PD-L2 представляют собой представителей семейства белков B7, которые связываются с PD-1, но не связываются с другими представителями семейства CD28. Лиганд PD-L1 представлен в избытке при различных злокачественных опухолях человека (Dong et al., *Nat. Med.*, 8:787-789 (2002)). Взаимодействие между PD-1 и PD-L1 приводит к уменьшению проникающих в опухоли лимфоцитов, снижению опосредованной Т-клеточным рецептором пролиферации и ускользания иммунологического надзора злокачественными клетками (Dong et al., *J. Mol. Med.*, 81:281-287 (2003); Blank et al., *Cancer Immunol. Immunother.*, 54:307-314 (2005); Konishi et al., *Clin. Cancer Res.*, 10:5094-5100 (2004)). Иммунная супрессия может быть отменена путем ингибирования локального взаимодействия PD-1 с PD-L1, и эффект представляет собой добавочный, когда взаимодействие PD-1 с PD-L2 также заблокировано (Iwai et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:12293-12297 (2002); Brown et al., *J. Immunol.*, 170:1257-1266 (2003)).

Также было показано, что PD-L1 взаимодействует с CD80 (Butte MJ et al., *Immunity*, 27:111-122 (2007)). Взаимодействие PD-L1/CD80 на экспрессирующих иммунных клетках, как было показано, представляет собой ингибиторное. Блокада этого взаимодействия, как было показано, отменяет это ингибирующее взаимодействие (Paterson AM, et al., *J. Immunol.*, 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. *J. Immunol Aug 1*; 187(3):1113-9(2011)).

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

Было показано, что блокада лигирования PD-1/PD-L1 с использованием антител к PD-L1 восстанавливает и увеличивает активацию Т-клеток во многих системах. Пациенты с прогрессирующей злокачественной опухолью получают положительный результат от терапии с моноклональным антителом к PD-L1 (Brahmer et al., *New Engl. J. Med.* (2012)). Доклинические животные модели опухолей и хронических инфекций показали, что блокада пути PD-1/PD-L1 моноклональными антителами может усиливать иммунный ответ и приводить в результате к отторжению опухоли или контролю инфекции. Противоопухолевая иммунотерапия с помощью блокады PD-1/PD-L1 может увеличивать терапевтический иммунный ответ на ряд гистологически различных опухолей (Dong, H. et al., "B7-H1 pathway and its role in the evasion of tumor immunity", *J. Mol. Med.*, 81(5):281-287 (2003); Dong, H. et al., "Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion", *Nat. Med.*, 8(8):793-800 (2002)).

Вмешательство во взаимодействие PD-1/PD-L1 вызывает повышенную активность Т-клеток в системах с хронической инфекцией. Блокада PD-L1 вызывала повышенный клиренс вируса и восстановление иммунитета у мышей с хронической вирусной инфекцией лимфоцитарным хориоменингитом (Barber, D.L. et al., "Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection", *Nature*, 439(7077):682-687 (2006)). Гуманизированные мыши, инфицированные ВИЧ-1, демонстрируют усилен-

ную защиту против виремии и вирусного истощения CD4⁺ Т-клеток (Palmer et al., J. Immunol. (2013)). Блокада PD-1/PD-L1 через моноклональные антитела к PD-L1 может восстанавливать антигенспецифическую функциональность *in vitro* Т-клеток у пациентов с ВИЧ (Day, Nature (2006); Petrovas, J. Exp. Med. (2006); Trautman, Nature Med. (2006); D'Souza, J. Immunol. (2007); Zhang, Blood (2007); Kaufmann, Nature Imm. (2007); Kasu, J. Immunol. (2010); Porichis, Blood(2011)), пациентов с HCV (Golden-Mason, J. Virol. (2007); Jeung, J. Leuk. Biol. (2007); Urbani, J. Hepatol. (2008); Nakamoto, PLoS Path. (2009); Nakamoto, Gastroenterology (2008)) и пациентов с HBV (Boni, J. Virol. (2007); Fiscaro, Gastro. (2010); Fiscaro et al., Gastroenterology (2012); Boni et al., Gastro. (2012); Penna et al., J. Hep. (2012); Raziorrough, Hepatology (2009); Liang, World J. Gastro. (2010); Zhang, Gastro. (2008)).

Также было показано, что блокада взаимодействия PD-L1/CD80 стимулирует иммунитет (Yang J., et al., J. Immunol. Aug 1; 187(3):1113-9 (2011)). Было показано, что иммунная стимуляция, представляющая собой результат блокады взаимодействия PD-L1/CD80, повышается с помощью комбинации с блокадой дальнейших взаимодействий PD-1/PD-L1 или PD-1/PD-L2.

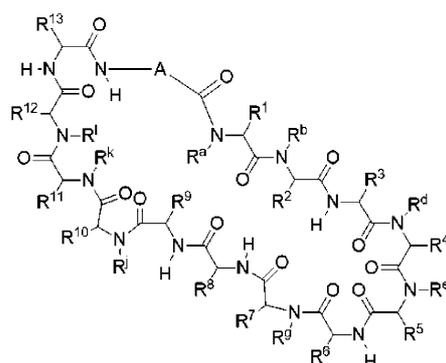
Предположили, что изменения в фенотипах иммунных клеток представляют собой важный фактор в септическом шоке (Hotchkiss et al., Nat. Rev. Immunol. (2013)). Они включают в себя повышенное содержание PD-1 и PD-L1 (Guignant, et al., Crit. Care (2011)). Клетки от пациентов с септическим шоком с повышенным содержанием PD-1 и PD-L1 демонстрируют повышенный уровень апоптоза Т-клеток. Направленные на PD-L1 антитела могут снижать уровень апоптоза иммунных клеток (Zhang et al., Crit. Care (2011)). Кроме того, мыши, у которых отсутствует экспрессия PD-1, более устойчивы к симптомам септического шока, чем мыши дикого типа. Yang J., et al. J. Immunol. Aug 1; 187(3):1113-9 (2011)). Исследования показали, что блокада взаимодействий PD-L1 с использованием антител может супрессировать неподходящие иммунные ответы и уменьшать признаки заболевания.

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

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

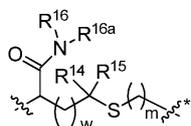
Описанные в настоящем документе макроциклические пептиды способны ингибировать взаимодействие PD-L1 с PD-1 и с CD80. Эти соединения показали высокую эффективность связывания с PD-L1, блокаду взаимодействия PD-L1 либо с PD-1, либо с CD80 и они способны обеспечивать повышение функциональной активности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

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



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, где
А выбран из



где * обозначает точку присоединения к карбонильной группе и обозначает точку присоединения к полимерной цепи.

динения к атому азота;

m равно 1 или 2;

w равно 0, 1 или 2;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбраны из водорода и метила;

R^{16a} выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

R¹⁶ выбран из

$-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$,

$-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$,

$-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$,

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$ и

$-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$;

где w' равно 2 или 3;

n' равно 1-6;

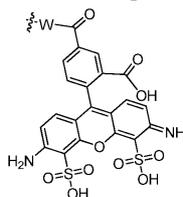
m' равно 0-5;

X представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из -NHC(O)NH- и -C(O)NH-, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂ и -(CH₂)CO₂H;

X' представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из -NHC(O)NH- и -C(O)NH-, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂ и -CH₂CO₂H, при условии, что X' отличается от незамещенного PEG;

R³⁰ выбран из -CO₂H, -C(O)NR^wR^x и -CH₃, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C₁-C₆-алкила, при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R³⁰ отличен от -CH₃;

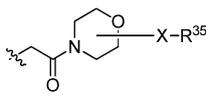
R³¹ представляет собой -CO₂H, -C(O)NR^wR^x, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C₁-C₆-алкила, -CH₃, алекса-5-SDP и биотина, и алекса-5-SDP представляет собой



где W представляет собой O или NH;

каждый R^{17a} независимо выбран из водорода, C₁-C₆-алкила, -CH₂OH, -CH₂CO₂H, -(CH₂)₂CO₂H,

каждый R¹⁷ независимо выбран из водорода, -CH₃, (CH₂)_zN₃, -(CH₂)_zNH₂, -X-R³¹, -(CH₂)_zCO₂H, -CH₂OH, CH₂C≡CH и -(CH₂)_z-триазолил-X-R³⁵, где z равно 1-6 и R³⁵ выбран из -CO₂H, -C(O)NR^wR^x, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C₁-C₆-алкила; CH₃, биотина, -2-фторпиридина, -C(O)-(CH₂)₂-C(O)O-витамина E, -C(O)O-витамина E; и



при условии, что по меньшей мере один R¹⁷ отличен от водорода, -CH₃ или -CH₂OH;

R^a, R^c, Rⁱ и R^k, каждый независимо друг от друга, выбраны из водорода и метила;

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² и R¹³ независимо выбраны из боковой цепи природной аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, и боковой цепи не природной аминокислоты, выбранной из C₂-C₇-алкенила, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонил-C₁-C₃-алкила, C₁-C₇-алкила, C₁-C₃-алкилсульфанил-C₁-C₃-алкила, амидо-C₁-C₃-алкила, амино-C₁-C₃-алкила, азаиндолил-C₁-C₃-алкила, бензотиазолил-C₁-C₃-алкила, бензотиенил-C₁-C₃-алкила, бензилокси-C₁-C₃-алкила, карбокси-C₁-C₃-алкила, C₃-C₁₄-циклоалкил-C₁-C₃-алкила, дифенилметила, фуранил-C₁-C₃-алкила, имидазолил-C₁-C₃-алкила, нафтил-C₁-C₃-алкила, пиридинил-C₁-C₃-алкила, тиазолил-C₁-C₃-алкила, тиенил-C₁-C₃-алкила;

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

гетероциклила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, амино, амино-C₁-C₃-алкила, аминосульфонил, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидрокси, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂, где гетероциклил представляет собой пяти-, шести- или семичленное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

индолил-C₁-C₃-алкила, в котором часть индолила необязательно замещена одной группой, выбранной из C₁-C₃-алкила, карбокси-C₁-C₃-алкила, галогена, гидрокси и фенила, причем фенил необязательно

дополнительно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C₁-C₃-алкокси, C₁-C₃-алкила и галогена;

NR^xR^y(C₁-C₇-алкил), в котором R^x и R^y независимо выбраны из водорода, C₂-C₄-алкеноксикарбонила, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилкарбонила, C₃-C₁₄-циклоалкилкарбонила, фуранилкарбонила и фенилкарбонила, где, если алкильный линкер содержит более одного углерода, на цепи может быть дополнительная группа NR^xR^y;

NR^uR^v-карбонил-C₁-C₃-алкила, в котором R^u и R^v независимо выбраны из водорода, C₁-C₃-алкила и трифенилметила;

фенила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, amino, amino-C₁-C₃-алкила, аминосульфонола, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидрокси, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂;

фенил C₁-C₃-алкила, в котором фенильная часть необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфаниламино, амидо, amino, amino-C₁-C₃-алкила, аминосульфонола, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидрокси, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂ и

фенокси-C₁-C₃-алкила, в котором фенил необязательно замещен группой C₁-C₃-алкила; или из кольца с соответствующей вицинальной R группой, как описано ниже;

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

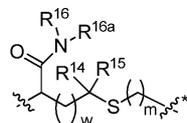
R^b представляет собой метил или R^b и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидропиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидрокси;

R^d представляет собой водород или метил или R^d и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидропиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, гидрокси и фенила;

R^g представляет собой водород или метил или R^g и R⁷ вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидропиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенного группой галогена, бензилокси, циано, циклогексила, метила, галогена, гидрокси, изохинолинокси, необязательно замещенного метокси-группой, хинолинокси, необязательно замещенного галогеновой группой, тетразолила; и причем пирролидиноное и пиперидиноное кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой; и

R¹ представляет собой метил или R¹ и R¹² вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина и пирролидина, причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена и гидрокси.

Согласно первому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где A представляет собой



m и w представляют собой 1; и

R¹⁴, R¹⁵ и R^{16a}, каждый, представляют собой водород.

Согласно третьему аспекту первого варианта осуществления R¹⁶ представляет собой -(C(R^{17a})₂)₂-X-R³⁰.

Согласно четвертому аспекту первого варианта осуществления каждый R^{17a} представляет собой водород;

X представляет собой цепь от 8 до 46 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три C(O)NH группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂ и -CH₂CO₂H; и

R³⁰ выбран из -CH₃, -CO₂H и -C(O)NH₂; при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R³⁰ отличен от -CH₃.

Согласно пятому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где m и w представляют собой 1;

R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород; и
 R^{16} представляет собой $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X-R^{31}$.

Согласно шестому аспекту первого варианта осуществления
каждый R^{17a} выбран из водорода, $-CO_2H$ и $-CH_2CO_2H$;

X' представляет собой цепь от 8 до 48 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; при условии, что X' отличается от незамещенного PEG; и

R^{30} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$.

Согласно седьмому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где m и w представляют собой 1;

R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород; и
 R^{16} представляет собой $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$.

Согласно восьмому аспекту первого варианта осуществления:

каждый R^{17a} выбран из водорода, $-CO_2H$ и $-CH_2CO_2H$;

X представляет собой цепь от 8 до 48 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

R^{31} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$.

Согласно девятому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где

m и w представляют собой 1;

R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород; и

R^{16} представляет собой $-(C(R^{17a})(R^{17}))C(O)NR^{16a})_n-H$.

Согласно десятому аспекту первого варианта осуществления:

каждый R^{17a} представляет собой водород; и

каждый R^{17} выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$ и $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$; при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-CH_3$ или $-CH_2OH$;

z представляет собой 1-4;

R^{31} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$;

X представляет собой цепь от 7 до 155 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

R^{35} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, CH_3 , биотина, 2-фторпиридина, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -витамин Е и $-C(O)O$ -витамин Е.

Согласно одиннадцатому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где m и w представляют собой 1;

R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород; и

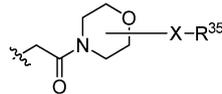
R^{16} представляет собой $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$.

Согласно двенадцатому аспекту первого варианта осуществления:

m' равно 1-3;

каждый R^{17a} представляет собой водород;

каждый R^{17} выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$ и $C(O)O$ -витамина Е; и



при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-CH_3$ или $-CH_2OH$;

z представляет собой 1-4;

R^{31} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$;

X представляет собой цепь от 20 до 60 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

R^{35} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, CH_3 , биотина, 2-фторпиридина, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -витамина Е и $-C(O)O$ -витамина Е.

Согласно тринадцатому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил- C_1-C_3 -алкил, причем фенильная часть необязательно замещена гидроксильной, галогеном или метокси; R^2 представляет собой C_1-C_7 -алкил или R^2 и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо; R^3 представляет собой $NR^xR^y(C_1-C_7$ -алкил), NR^uR^v -карбонил- C_1-C_3 -алкил или карбокси- C_1-C_3 -алкил; R^4 и R^d вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо; R^5 представляет собой гидроксильный- C_1-C_3 -алкил, имидазол- C_1-C_3 -алкил или $NR^xR^y(C_1-C_7$ -алкил); R^6 представляет собой карбокси- C_1-C_3 -алкил, NR^uR^v -карбонил- C_1-C_3 -алкил, $NR^xR^y(C_1-C_7$ -алкил) или C_1-C_7 -алкил; R^7 и R^g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное гидроксильной; R^8 и R^{10} представляют собой бензотиенил или индолил- C_1-C_3 -алкил, необязательно замещенный карбокси- C_1-C_3 -алкилом; R^9 представляет собой гидроксильный- C_1-C_3 -алкил, amino- C_1-C_3 -алкил или C_1-C_7 -алкил, R^{11} представляет собой C_1-C_3 -алкокси- C_1-C_3 -алкил или C_1-C_7 -алкил; R^{12} представляет собой C_1-C_7 -алкил или гидроксильный- C_1-C_3 -алкил; и R^{13} представляет собой C_1-C_7 -алкил, карбокси- C_1-C_3 -алкил или $-(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$.

Согласно четырнадцатому аспекту первого варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где m и w представляют собой 1;

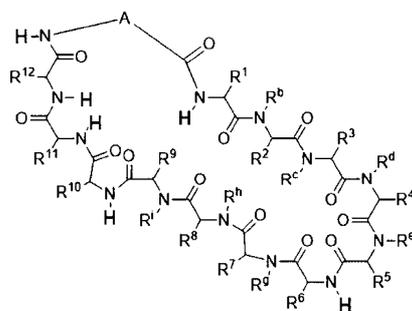
R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород;

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

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

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

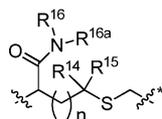
Согласно второму варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II)



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из



где n равно 0 или 1;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода и метила;

R^{16a} выбран из водорода и C_1-C_6 -алкила;

R^{16} выбран из $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$, $-(C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$, $-(C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_{w'})-X-R^{31}$, $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$ и $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$; где w' равно 2 или 3; n' равно 1-6; m' равно 1-5;

X представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из $-NHC(O)NH-$ и $-C(O)NH$, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из

$-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$,

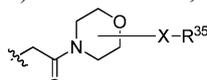
X' представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, при условии, что X' отличается от незамещенного PEG;

R^{30} выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$ и $-\text{CH}_3$, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила, при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R^{30} отличен от $-\text{CH}_3$;

R^{31} представляет собой $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$, $-\text{CH}_3$, алекса-5-SDP и биотин;

каждый R^{17a} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$,

каждый R^{17} независимо выбран из водорода, $-\text{CH}_3$, $(\text{CH}_2)_2\text{N}_3$, $-(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$, $-\text{X}-\text{R}^{31}$, $-(\text{CH}_2)_z\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ и $-(\text{CH}_2)_z$ -триазолил- $\text{X}-\text{R}^{35}$, где z равно 1-6 и R^{35} выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$, CH_3 , биотина, 2-фторпиридина, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -витамина E, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -витамина E и



при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OH}$;

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

R^b и R^c представляют собой метил;

R^g выбран из водорода и метила;

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

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

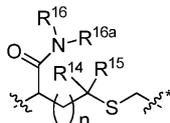
R^e выбран из водорода и метила или R^e и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino,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

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

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

Согласно первому аспекту второго варианта осуществления в настоящем изобретении предусмотрено соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой



n равно 1;

R^{16} представляет собой $-(\text{CR}^{17a})(\text{R}^{17})\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16a})_m-\text{C}(\text{R}^{17a})(\text{R}^{17})-\text{CO}_2\text{H}$;

каждый R^{16a} представляет собой водород;

m' равно 2, 3 или 4;

каждый R^{17a} представляет собой водород;

каждый R^{17} независимо выбран из водорода, $-(\text{CH}_2)_z\text{NH}_2$, $-\text{X}-\text{R}^{31}$ и $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$,

z равно 4;

X представляет собой цепь от 26 до 155 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; и

R^{31} представляет собой $-\text{CH}_3$, алекса-5-SDP и биотин.

Согласно третьему варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту третьего варианта осуществ-

ствления способ дополнительно предусматривает введение дополнительного средства до, после или одновременно с соединением формулы (I) или его терапевтически приемлемой солью. Согласно второму аспекту дополнительное средство представляет собой противомикробное средство, противовирусное средство, цитотоксическое средство и/или модификатор иммунного ответа.

Согласно четвертому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования роста, пролиферации или метастазирования злокачественных клеток у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту четвертого варианта осуществления злокачественная опухоль выбрана из меланомы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (NSCLC), неплоскоклеточного NSCLC, колоректального рака, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы пищевода, желудочно-кишечного тракта и молочной железы, а также гематологических злокачественных новообразований.

Согласно пятому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекционного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту пятого варианта осуществления инфекционное заболевание вызывается вирусом. Согласно второму аспекту вирус выбран из HIV, гепатита А, гепатита В, гепатита С, вируса герпеса и гриппа.

Согласно шестому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его терапевтически приемлемой соли.

Согласно седьмому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту седьмого варианта осуществления способ дополнительно предусматривает введение дополнительного средства до, после или одновременно с соединением формулы (II) или его терапевтически приемлемой солью. Согласно второму аспекту дополнительное средство представляет собой противомикробное средство, противовирусное средство, цитотоксическое средство и/или модификатор иммунного ответа. Согласно третьему аспекту дополнительное средство представляет собой ингибитор HDAC. Согласно четвертому варианту осуществления дополнительное средство представляет собой TLR7 и/или TLR8 агонист.

Согласно восьмому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ ингибирования роста, пролиферации или метастазирования злокачественных клеток у нуждающегося в этом субъекта, указанный способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту восьмого варианта осуществления злокачественная опухоль выбрана из меланомы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (NSCLC), неплоскоклеточного NSCLC, колоректального рака, кастрационно-резистентного рака предстательной железы, злокачественной опухоли яичника, злокачественной опухоли желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы пищевода, желудочно-кишечного тракта и молочной железы, а также гематологических злокачественных новообразований.

Согласно девятому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекционного заболевания у нуждающегося в этом субъекта, способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его терапевтически приемлемой соли. Согласно первому аспекту девятого варианта осуществления инфекционное заболевание вызывается вирусом. Согласно второму аспекту вирус выбран из HIV, гепатита А, гепатита В, гепатита С, вируса герпеса и гриппа.

Согласно десятому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения септического шока у нуждающегося в этом субъекта, способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (II) или его терапевтически приемлемой соли.

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

Следующие группы являются предпочтительными при каждом положении R. Аминокислоты могут быть D- или L-стереохимии и могут быть замещены, как описано в другом месте описания.

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R¹ представляют собой фенилаланин, тирозин, 3-тиен-2-ил, 4-метилфенилаланин, 4-хлорфенилаланин, 3-метоксифенилаланин, изотриптофан,

3-метилфенилаланин, 1-нафтилаланин, 3,4-дифторфенилаланин, 4-фторфенилаланин, 3,4-диметоксифенилаланин, 3,4-дихлорфенилаланин, 4-дифторметилфенилаланин, 2-метилфенилаланин, 2-нафтилаланин, триптофан, 4-пиридинил, 4-бромфенилаланин, 3-пиридинил, 4-трифторметилфенилаланин, 4-карбоксифенилаланин, 4-метоксифенилаланин, бифенилаланин и 3-хлорфенилаланин и 2,4-диаминобутан.

В соединениях формулы (I), где R^2 не представляет собой часть кольца, предпочтительные боковые цепи R^2 представляют собой аланин, серин и глицин.

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

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

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

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

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

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

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

В соединениях формулы (I) предпочтительные боковые цепи R^{10} представляют собой необязательно замещенный триптофан, бензизотиазолиналанин, 1-нафтилаланин, метионин.

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

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

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

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

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

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

ских или фармакокинетических свойств.

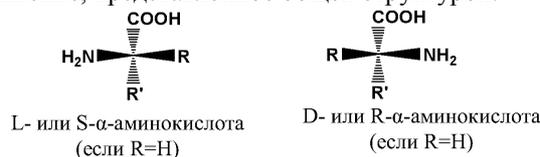
Дополнительный аспект описанного в настоящем документе объекта изобретения заключается в использовании раскрытых пептидов в качестве радиоактивно меченных лигандов для развития анализов связывания лиганда или для мониторинга адсорбции, метаболизма, распределения, связывания с рецептором или размещения или расположения соединения *in vivo*. Например, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть получен с использованием радиоактивного изотопа I, и полученный радиоактивно меченный пептид может быть использован для разработки анализа связывания или для исследований обмена веществ. Альтернативно и для той же цели, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть преобразован в радиоактивно меченую форму с помощью способов использования каталитического тритирования, известных специалистам в настоящей области техники.

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

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

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

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



где R и R' описаны в настоящем документе.

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

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

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

C₂-C₇-алкенила, C₁-C₃-алкокси-C₁-C₃-алкила, C₁-C₆-алкоксикарбонил-C₁-C₃-алкила, C₁-C₇-алкила, C₁-C₃-алкилсульфанил-C₁-C₃-алкила, амидо-C₁-C₃-алкила, амино-C₁-C₃-алкила, азаиндолил-C₁-C₃-алкила, бензотиазолил-C₁-C₃-алкила, бензотиенил-C₁-C₃-алкбензилокси-C₁-C₃-алкила, карбокси-C₁-C₃-алкила, C₃-C₁₄-циклоалкил-C₁-C₃-алкила, дифенилметила, фуранил-C₁-C₃-алкила, имидазолил-C₁-C₃-алкила, нафтил-C₁-C₃-алкила, пиридинил-C₁-C₃-алкила, тиазолил-C₁-C₃-алкила, тиенил-C₁-C₃-алкила;

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

гетероциклила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, амино, амино-C₁-C₃-алкила, аминосульфонил, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидроксид, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂;

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

NR^xR(C₁-C₇-алкил), в котором R^x и R^y независимо выбраны из водорода, C₂-C₄-алкеноксикарбонила,

C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилкарбонила, C₃-C₁₄-циклоалкилкарбонила, фуранилкарбонила и фенилкарбонила. Если алкильный линкер содержит более одного углерода, на цепи может быть дополнительная группа NR^xR^y;

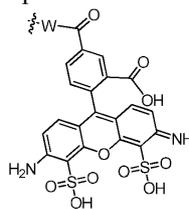
NR^uR^v-карбонил-C₁-C₃-алкила, в котором R^u и R^v независимо выбраны из водорода, C₁-C₃-алкила и трифенилметила;

фенила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, амина, амина-C₁-C₃-алкила, аминосульфофила, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидроксид, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂;

фенил-C₁-C₃-алкила, в котором фенильная часть необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфаниламино, амидо, амина, амина-C₁-C₃-алкила, аминосульфофила, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидроксид, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂ и

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

Используемый в настоящем документе термин алекса-5-SDP относится к



где W представляет собой O или NH.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

пу.

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

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

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

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

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

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

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

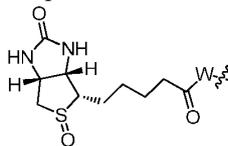
Используемый в настоящем документе термин "бензотиазолил-C₁-C₃-алкил" относится к группе бензотиазолила, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу. Группа бензотиазолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

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

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

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

Используемый в настоящем документе термин "биотин" относится к



где W представляет собой O или NH.

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

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

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

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

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

Используемый в настоящем документе термин "C₃-C₁₄-циклоалкил" относится к насыщенной моноциклической, бициклической или трициклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от трех до четырнадцати атомов углерода и не содержащей гетероатомы. Бициклические и трициклические кольца могут быть конденсированными, спироциклическими или с мостиковыми связями. Приводимые в качестве примеров циклоалкильные группы включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил, бицикло[3.1.1]гептил и адамантил.

Используемый в настоящем документе термин "C₃-C₁₄-циклоалкил-C₁-C₃-алкил" относится к C₃-C₁₄-циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "C₃-C₁₄-циклоалкилкарбонил" относится к C₃-C₁₄-циклоалкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через карбонильную группу.

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

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

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

Используемый в настоящем документе термин "галоген- C_1 - C_3 -алкил" относится к C_1 - C_3 -алкильной группе, замещенной одним, двумя или тремя атомами галогена.

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

Используемый в настоящем документе термин "гетероциклил" относится к пяти-, шести- или семи-членному кольцу, содержащему один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Пятичленное кольцо не содержит или содержит до двух двойных связей, а шести- и семи-членные кольца не содержат или содержат до трех двойных связей. Термин "гетероциклил" также включает в себя бициклические группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с четырех-шести- или семи-членным ароматическим или неароматическим карбоциклическим кольцом, или другую моноциклическую гетероциклическую группу. Гетероциклические группы по настоящему изобретению присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом азота в группе. Примеры гетероциклических групп включают в себя без ограничения бензотиенил, фурил, имидазолил, индолил, изотиазолил, изоксазол, морфолин, оксазол, пиперазин, пиперидин, пиразол, пиридин, пирролин, пирролопиридин, пиррол, тиазол, тиен, тиоморфолин.

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

Используемый в настоящем документе термин "имидазолил- C_1 - C_3 -алкил" относится к группе имидазола, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу. Группа имидазола может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "индолил- C_1 - C_3 -алкил" относится к группе индола, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу. Группа индола может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "нафтил- C_1 - C_3 -алкил" относится к нафтильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу. Нафтильная группа может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

Используемый в настоящем документе термин "нитро" относится к $-NO_2$.

Используемый в настоящем документе термин " NR^xR^y " относится к двум группам, R^a и R^b , которые присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом азота. R^a и R^b независимо выбраны из водорода, C_2 - C_4 -алкилоксикарбонила, C_1 - C_3 -алкилкарбонила, C_3 - C_{14} -циклоалкилкарбонила, фурилкарбонила и фенилкарбонила.

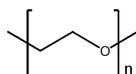
Используемый в настоящем документе термин " $NR^xR^y(C_1-C_3)$ алкил" относится к группе NR^xR^y , присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин " NR^uR^v " относится к двум группам, R^u и R^v , которые присоединены к исходному молекулярному фрагменту через атом азота. R^u и R^v независимо выбраны из водорода, C_1 - C_3 -алкила и трифенилметила.

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

Используемый в настоящем документе термин " NR^uR^v -карбонил- C_1 - C_3 -алкил" относится к NR^uR^v -карбонильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "PEG" относится к полиэтиленгликолю, полимеру этиленоксида, представленного формулой



где n равно от 1 до 57. Следует понимать, что группа PEG может быть присоединена к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода или атом углерода.

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

Используемый в настоящем документе термин "феноксид- C_1 - C_3 -алкил" относится к феноксидгруппе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу.

Используемый в настоящем документе термин "фенил- C_1 - C_3 -алкил" относится к фенильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу.

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

Используемый в настоящем документе термин "пиридинил- C_1 - C_3 -алкил" относится к группе пиридина, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C_1 - C_3 -алкильную группу. Группа пиридина может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

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

Используемый в настоящем документе термин "сульфонил" относится к $-SO_2-$.

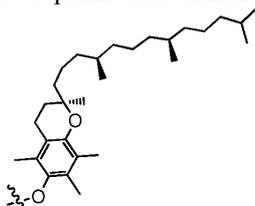
Используемый в настоящем документе термин "тиазолил- C_1 - C_3 -алкил" относится к группе тиазоли-

ла, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через C₁-C₃-алкильную группу. Группа тиазолила может быть присоединена к алкильному фрагменту через любой замещаемый атом в группе.

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

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

Используемый в настоящем документе термин "витамин E" относится к



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

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

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

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

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

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

Термины "связанный с цитотоксическими Т-лимфоцитами антиген-4", "CTLA-4", "CTLA4", "антиген CTLA-4" и "CD152" (см., например, Murata, Am. J. Pathol., 155:453-460 (1999)) используются взаимозаменяемо.

заменяемо и включают в себя варианты, изоформы, видовые гомологи человеческого CTLA-4 и аналоги, содержащие по меньшей мере один общий эпитоп с CTLA-4 (см., например, Balzano, Int. J. Cancer Suppl., 7:28-32 (1992)). Полная последовательность нуклеиновой кислоты CTLA-4 может быть найдена в GENBANK® под регистрационным номером L15006.

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

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

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

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

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

Конкурентные анализы.

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

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

Антитела к PD-1, которые могут быть использованы в качестве эталонных антител для целей конкурентного анализа, известны в настоящей области техники. Например, могут быть использованы следующие эталонные антитела к PD-1: нивомулаб (BMS); 17D8, 2D3, 4H1, 4A11, 7D3 и 5F4, каждое раскрыто в патенте США совместного владения № 8008449 (BMS), МК-3475 (Merck, раскрыто в патенте США № 8168757) и антитела, описанные в патенте США № 7488802.

Фармацевтические композиции.

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

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены в комбинированной терапии, т.е. в сочетании с другими средствами. Например, комбинированная терапия может включать в себя макроциклический пептид в сочетании по меньшей мере с одним другим противовоспалительным или иммуносупрессирующим средством. Примеры терапевтических средств, которые могут быть использованы в комбинированной терапии, описаны более подробно ниже в разделе, посвященном использованию макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению.

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

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

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

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

Эти композиции могут также содержать вспомогательные лекарственные вещества, такие как консерванты, смачивающие средства, эмульгаторы и диспергирующие средства. Предотвращение присутствия микроорганизмов может обеспечиваться как с помощью процедур стерилизации, выше, так и путем

включения различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательным включение изотонических средств, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. в композиции. Кроме того, пролонгированное всасывание инъекционной фармацевтической формы может быть вызвано включением средств, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

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

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

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

Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения единичной дозированной формы, будет зависеть от подлежащего лечению субъекта и конкретного способа введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом-носителем для получения разовой лекарственной формы, как правило, будет тем количеством композиции, которое дает терапевтический эффект. Как правило, из 100% это количество будет варьировать приблизительно от 0,01 до приблизительно 99% активного ингредиента, предпочтительно от приблизительно 0,1 до приблизительно 70%, наиболее предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 30% активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

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

Для введения макроциклического пептида дозировка варьирует в диапазоне от приблизительно 0,0001 до 100 мг/кг и более, как правило, от 0,01 до 5 мг/кг массы тела хозяина. Например, дозировки могут составлять 0,3 мг/кг массы тела, 1 мг/кг массы тела, 3 мг/кг массы тела, 5 мг/кг массы тела или 10 мг/кг массы тела или быть в пределах 1-10 мг/кг. Иллюстративный режим лечения предусматривает введение один раз в день, дважды в день, два раза в неделю, три раза в неделю, еженедельно, раз в две недели, раз в три недели, раз в четыре недели, раз в месяц, раз в 3 месяца или раз в 3-6 месяцев. Предпочтительные режимы дозирования для макроциклического пептида согласно настоящему изобретению предусматривают 1 мг/кг массы тела или 3 мг/кг массы тела путем внутривенного введения с макроциклом,

который вводят с использованием одной из следующих схем введения: (I) каждые четыре недели в течение шести дозировок, затем каждые три месяца; (II) каждые три недели; (III) 3 мг/кг массы тела один раз с последующим 1 мг/кг массы тела один раз в три недели.

В некоторых способах два или более макроциклических пептида с различными специфичностями связывания вводят одновременно, в этом случае доза каждого вводимого соединения находится в пределах указанных диапазонов. Соединения, как правило, вводят несколько раз. Интервалы между отдельными дозами могут составлять, например, неделю, месяц, три месяца или год. Интервалы могут также быть нерегулярными, как определяется посредством измерения содержания в крови макроциклического пептида к антигену-мишени в организме пациента. В некоторых способах дозировку доводят до достижения концентрации в плазме до приблизительно 1-1000 мкг/мл, а в некоторых способах - до приблизительно 25-300 мкг/мл.

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

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

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

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

Композиция согласно настоящему изобретению может быть введена через один или нескольких путей введения с использованием одного или нескольких из множества способов, известных в настоящей области техники. Как будет понятно специалисту в настоящей области техники, путь и/или способ введения будет варьировать в зависимости от желаемых результатов. Предпочтительные пути введения для макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению включают в себя внутривенный, внутримышечный, внутрикожный, внутрибрюшинный, подкожный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, путем инъекции или инфузии. Используемая в настоящем документе фраза "парентеральное введение" означает способы введения, отличные от энтерального и местного введения, как правило, путем инъекции, и включает в себя без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внут-

рикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, подэпидермисную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию.

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

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

Терапевтические композиции могут быть введены с медицинскими устройствами, известными в настоящей области техники. Например, согласно предпочтительному варианту осуществления терапевтическая композиция согласно настоящему раскрытию может быть введена с помощью безигольного подкожного инъекционного устройства, такого как устройства, раскрытые в патентах США № 5399163, 5383851, 5312335, 5064413, 4941880, 4790824 или 4596556. Примеры известных имплантатов и модулей, используемых в настоящем изобретении, включают в себя: патент США № 4487603, в котором раскрыта имплантируемая микроинфузионная помпа для распыления лекарства с контролируемой скоростью; патент США № 4486194, в котором раскрыто терапевтическое устройство для введения лекарства через кожу; патент США № 4447233, в котором раскрыта медицинская инфузионная помпа для доставки лекарства с точной скоростью инфузии; патент США № 4447224, в котором описано имплантируемое инфузионное устройство с переменным потоком для непрерывной доставки лекарственных средств; патент США № 4439196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства с многокамерными отсеками; и патент США № 4475196, в котором раскрыта осмотическая система доставки лекарственного средства. Эти патенты включены в настоящий документ посредством ссылки. Многие другие подобные имплантаты, системы доставки и модули известны специалистам в настоящей области техники.

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

Применения и способы настоящего изобретения.

Макроциклических пептиды, композиции и способы согласно настоящему изобретению характеризуются многочисленными применениями *in vitro* и *in vivo*, включающими в себя, например, обнаружение PD-L1 или усиление иммунного ответа путем блокады PD-L1. Например, эти молекулы могут быть введены в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или субъектов-людей, например, *in vivo*, для повышения иммунитета в различных ситуациях. Соответственно, согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ модификации иммунного ответа у субъекта, предусматривающий введение субъекту макроциклического пептида согласно настоящему раскрытию таким образом, чтобы иммунный ответ у субъекта модифицировался. Предпочтительно, ответ усиливается, стимулируется или активизируется. В остальном, макроциклический пептид может характеризоваться связывающей и терапевтической активностью к яванским макакам, к мышам и/или к суркам.

Используемый в настоящем документе термин "субъект" предусматривает включение человека и отличных от человека животных. Отличные от человека животные включает в себя всех позвоночных, например, млекопитающих и немлекопитающих, таких как не человекообразные приматы, овцы, собаки, кошки, коровы, лошади, куры, сурки, амфибии и рептилии, хотя предпочтительны млекопитающие, такие как не человекообразные приматы, овцы, собаки, кошки, коровы и лошади. Предпочтительные субъекты включают в себя пациентов-людей, нуждающихся в укреплении иммунного ответа. Эти способы

особенно применимы для лечения пациентов-людей с нарушением, которое можно лечить путем усиления опосредованного Т-клетками иммунного ответа. Согласно конкретному варианту осуществления способы особенно применимы для воздействия на злокачественные клетки *in vivo*. Для достижения повышения антигенспецифического иммунитета, макроциклические пептиды могут быть введены вместе с представляющим интерес антигеном. Когда макроциклические пептиды к PD-L1 вводят вместе с другим средством, они могут быть введены в любом порядке или одновременно.

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

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

Злокачественная опухоль.

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

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

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

Примеры других злокачественных опухолей, которые можно лечить с использованием способов согласно настоящему изобретению, включают в себя рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль желудка/кишечника, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную

опухоль тонкой кишки, злокачественную опухоль эндокринной системы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль паращитовидной железы, злокачественную опухоль надпочечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль уретры, злокачественную опухоль пениса, хронический или острый лейкоз, включающий в себя острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли ангиогенеза, злокачественную опухоль оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, вызванные окружающей средой злокачественные опухоли, включающие в себя индуцированные асбестом, и комбинации указанных видов злокачественных опухолей. Настоящее изобретение также применимо для лечения метастатических злокачественных опухолей, особенно метастатических злокачественных опухолей, которые экспрессируют PD-L1 (Iwai et al., *Int. Immunol.*, 17:133-144 (2005)).

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

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

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

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

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

Дендритные клетки (DC) представляют собой мощные антигенпрезентирующие клетки, которые

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

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

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

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

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

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

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

Инфекционные заболевания.

Другие способы согласно настоящему раскрытию используются для лечения пациентов, которые были подвержены воздействию определенных токсинов или болезнетворных микроорганизмов. Соответственно, согласно еще одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ лечения инфекционного заболевания у субъекта, предусматривающий введение субъекту макроциклического пептида согласно настоящему изобретению, таким образом, что субъекта подвергают лечению от инфекционного заболевания.

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

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

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

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

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

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

Аутоиммунные реакции.

Макроциклические пептиды могут провоцировать и усиливать аутоиммунные ответы. Действительно, индукция противоопухолевых ответов с использованием клеточных опухолей и пептидных вакцин показывает, что многие противоопухолевые ответы включают в себя аутоиммунные реактивности (депигментация, наблюдаемая в модифицированной анти-CTLA-4 + GM-CSF меланоме B 16 у van Elsas с соавт., выше; депигментации у вакцинированных Tgr-2 мышей (Overwijk, W. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:2982-2987 (1999)); аутоиммунный простатит, вызванный вакцинами опухолевых клеток TRAMP (Hugwitz, A., выше (2000)), вакцинация пептидными антигенами меланомы и витилиго, наблюдаемые в клинических испытаниях (Rosenberg, S.A. et al., *J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol.*, 19(1):81-84 (1996)).

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

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

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

Вакцины.

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

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

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

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

Комбинационная терапия.

Комбинация макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению с другим антагонистом PD-L1 и/или другого иммуномодулятора применима для усиления иммунного ответа против гипер-

пролиферативного заболевания. Например, эти молекулы могут быть введены в клетки в культуре, *in vitro* или *ex vivo*, или в субъектов-людей, например, *in vivo*, для повышения иммунитета в различных ситуациях. Соответственно, согласно одному аспекту в настоящем изобретении предусмотрен способ модификации иммунного ответа у субъекта, предусматривающий введение субъекту комбинации макроциклического пептида согласно настоящему раскрытию таким образом, что иммунный ответ у субъекта модифицируется. Предпочтительно, ответ усиливается, стимулируется или активируется. Согласно другому варианту осуществления в настоящем изобретении предусмотрен способ изменения нежелательных явлений, связанных с лечением гиперпролиферативного заболевания с иммуностимулирующим терапевтическим средством, предусматривающий введение субъекту макроциклического пептида согласно настоящему изобретению и субтерапевтической дозы другого иммуномодулятора.

Блокада PD-L1 с помощью макроциклических пептидов может усиливать иммунный ответ на злокачественные клетки у пациента. Злокачественные опухоли, чей рост можно ингибировать с помощью макроциклических пептидов согласно настоящему раскрытию, включают в себя злокачественные опухоли, как правило, реагирующие на иммунотерапию. Типичные примеры злокачественных опухолей для лечения с помощью комбинированной терапии согласно настоящему изобретению включают в себя меланому (например, злокачественную метастатическую меланому), злокачественную опухоль почки, злокачественную опухоль предстательной железы, злокачественную опухоль молочной железы, злокачественную опухоль толстой кишки и рак легких. Примеры других злокачественных заболеваний, которые можно лечить с использованием способов согласно настоящему изобретению, включают в себя рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, злокачественную опухоль матки, злокачественную опухоль яичников, злокачественную опухоль толстой кишки, злокачественную опухоль прямой кишки, злокачественную опухоль анальной области, злокачественную опухоль желудка, злокачественную опухоль яичка, злокачественную опухоль матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, злокачественную опухоль пищевода, злокачественную опухоль тонкой кишки, злокачественную опухоль эндокринной системы, злокачественную опухоль щитовидной железы, злокачественную опухоль парашитовидной железы, злокачественную опухоль надпочечника, саркому мягких тканей, злокачественную опухоль уретры, злокачественную опухоль пениса, хронический или острый лейкоз, включающий в себя острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфолейкоз, солидные опухоли у детей, лимфоцитарную лимфому, злокачественную опухоль мочевого пузыря, злокачественную опухоль почки или мочеточника, карциному почечной лоханки, новообразования центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухоли ангиогенеза, злокачественную опухоль оси спинного мозга, глиому ствола мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, вызванные окружающей средой злокачественные опухоли, включающие в себя индуцированные асбестом, и комбинации указанных видов злокачественных опухолей. Настоящее изобретение также применимо для лечения метастатических злокачественных опухолей.

Согласно некоторым вариантам осуществления комбинация терапевтических средств, содержащих по меньшей мере один обсуждаемый в настоящем документе макроциклический пептид, может вводиться одновременно в виде единой композиции в фармацевтически приемлемом носителе или одновременно в виде отдельных композиций, где каждое средство может быть введено последовательно. Например, второй иммуномодулятор и макроциклический пептид согласно настоящему изобретению могут быть введены последовательно, например, второй иммуномодулятор вводят первым, а макроциклический пептид - вторым или макроциклический пептид вводят первым, а вторым - второй иммуномодулятор. Кроме того, если более чем одну дозу комбинированной терапии вводят последовательно, порядок последовательного введения может быть изменен или сохраняться в том же порядке в каждый момент времени введения, последовательные введения могут комбинироваться с одновременными введениями или любыми их комбинациями. Например, первое введение второго иммуномодулятора и макроциклического пептида может быть одновременным, второе введение может быть последовательным с первым вторым иммуномодулятором и вторым макроциклическим пептидом и третье введение может быть последовательным с первым макроциклическим пептидом и вторым иммуномодулятором вторым и т.д. Другая репрезентативная схема дозирования может включать в себя первое введение, которое представляет собой последовательное с первым макроциклическим пептидом и вторым иммуномодулятором вторым, а последующие введения могут быть одновременными.

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

ровать цитокиновые GM-CSF (обсуждается далее ниже).

Комбинированная блокада макроциклическим пептидом PD-L1 и вторым иммуномодулятором может быть дополнительно объединена с протоколом вакцинации. Были разработаны многие экспериментальные стратегии вакцинации против опухолей (см. Rosenberg, S., *Development of Cancer Vaccines*, ASCO Educational Book Spring: 60-62 (2000); Logothetis, C, *ASCO Educational Book Spring*: 300-302 (2000); Khayat, D., *ASCO Educational Book Spring*: 414-428 (2000); Foon, K., *ASCO Educational Book Spring*: 730-738 (2000); см. также Restifo et al., *Cancer Vaccines*, Chapter 61, p. 3023-3043 in DeVita et al., eds., *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Fifth Edition (1997)). Согласно одной из этих стратегий вакцину получают с использованием аутологичных или аллогенных опухолевых клеток. Было показано, что эти клеточные вакцины наиболее эффективны, когда опухолевые клетки трансдуцируют, чтобы экспрессировать GM-CSF. GM-CSF, как было показано, представляет собой сильнодействующий активатор презентации антигена для опухолевой вакцинации (Dranoff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:3539-3543 (1993)).

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

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

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

Комбинированные макроциклический пептид к PD-L1 и дополнительный иммуномодулятор может быть дополнительно объединены со стандартными способами лечения злокачественных опухолей. Например, комбинация макроциклического пептида и второго иммуномодулятора может быть эффективно объединена с химиотерапевтическими режимами. В этих случаях, как это наблюдается с комбинацией макроциклического пептида и второго иммуномодулятора, может быть возможным уменьшение дозы другого химиотерапевтического реагента, вводимого с комбинацией согласно настоящему раскрытию (Mokyr, M. et al., *Cancer Res.*, 58:5301-5304 (1998)). Пример такой комбинации представляет собой комбинацию макроциклического пептида и второго иммуномодулятора в дополнительной комбинации с декорбазином для лечения меланомы. Другой пример такой комбинации макроциклического пептида и второго иммуномодулятора представляет собой дополнительную комбинацию с интерлейкином-2 (IL-2) для лечения меланомы. Научное обоснование комбинированного применения макроциклического пептида PD-L1 и второго иммуномодулятора с химиотерапией заключается в том, что гибель клеток, которая представляет собой следствие цитотоксического действия большинства химиотерапевтических соединений, должна приводить к повышенному содержанию опухолевого антигена в антигенпрезентирующем

пути. Другие комбинированные способы лечения, которые могут приводить к синергии с комбинированными макроциклическим пептидом к PD-L1 и дополнительным иммуномодулятором через клеточную гибель, представляют собой излучение, хирургию и выключение эндокринной функции. Каждый из этих протоколов создает источник опухолевого антигена в хозяине. Ингибиторы ангиогенеза можно также комбинировать с комбинированными PD-L1 и вторым иммуномодулятором. Ингибирование ангиогенеза приводит к гибели опухолевых клеток, которые могут представлять собой источник опухолевого антигена в хозяйских антигенпрезентирующих путях.

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

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

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

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

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

Существуют также несколько экспериментальных протоколов лечения, которые включают в себя активацию и расширение антигенспецифических Т-клеток *ex vivo* и адоптивный перенос этих клеток к реципиентам для воздействия антигенспецифическими Т-клетками против опухоли (Greenberg, R. et al., *Science*, 285:546-551 (1999)). Эти способы также могут быть использованы для активации Т-клеточных

ответов на инфекционные патогены, такие как ЦМВ. Можно ожидать, что активация *ex vivo* в присутствии макроциклического пептида согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с другим иммуномодулятором, увеличит частоту и активность адоптивно перенесенных Т-клеток.

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

Согласно другим вариантам осуществления макроциклический пептид согласно настоящему изобретению либо отдельно, либо в комбинации с другим иммуномодулятором, может быть дополнительно объединен с использованием любого невсасывающегося стероида. Используемый в настоящем документе термин "невсасывающийся стероид" представляет собой глюкокортикоид, который проявляет обширный пресистемный метаболизм такой, что после метаболизма в печени, биодоступность стероида становится низкой, т.е. менее чем приблизительно 20%. Согласно одному варианту осуществления настоящего изобретения невсасывающийся стероид представляет собой будесонид. Будесонид представляет собой локально действующий глюкокортикостероид, который интенсивно метаболизируется, главным образом, в печени, после перорального введения. ENTOCORT® EC (Astra-Zeneca) представляет собой pH-зависимый и зависимый от времени пероральный состав будесонида, разработанный с целью оптимизации доставки лекарственного средства к подвздошной кишке и к толстой кишке. ENTOCORT® EC одобрен в США для лечения болезни Крона от легкой до умеренной степени с вовлечением подвздошной кишки и/или восходящей кишки. Обычная пероральная доза ENTOCORT® EC для лечения болезни Крона составляет от 6 до 9 мг/день. ENTOCORT® EC высвобождается в кишечнике, прежде чем всасывается и сохраняется в слизистой кишечника. После того, как он проходит через слизистую кишечника ткань-мишень, ENTOCORT® EC интенсивно метаболизируется системой цитохрома P450 в печени до метаболитов с незначительной глюкокортикоидной активностью. Таким образом, биодоступность его низкая (приблизительно 10%). Низкая биодоступность будесонида приводит к улучшенному терапевтическому отношению, по сравнению с другими глюкокортикоидами с менее обширным пресистемным метаболизмом. Будесонид приводит к меньшему количеству неблагоприятных явлений, включающих в себя меньшую гипоталамо-гипофизарную супрессию, чем системно-действующие кортикостероиды. Тем не менее, продолжительное введение ENTOCORT® EC может привести к системным эффектам глюкокортикоидов, таких как гиперкортицизм и подавление функции надпочечников. Смотрите Physicians' Desk Reference Supplement, 58th Edition, 608-610 (2004).

Согласно дополнительным вариантам осуществления комбинация PD-L1 и другого иммуномодулятора в сочетании с невсасывающимся стероидом может быть дополнительно объединена с салицилатом. Салицилаты включают в себя средства 5-ASA, такие как, например: сульфасалазин (AZULFIDINE®, Pharmacia & Upjohn); олсалазин (DIPENTUM®, Pharmacia & UpJohn); балсалазид (COLAZAL®, Salix Pharmaceuticals, Inc.) и месаламин (ASACOL®, Procter & Gamble Pharmaceuticals; PENTASA®, Shire US; CANASA®, Axcan Scandipharm, Inc.; ROWASA®, Solvay).

Дозировка и состав.

Подходящий пептид формулы I или, более конкретно, описанный в настоящем документе макроциклический пептид может быть введен пациентам для лечения сахарного диабета и других связанных с ним заболеваний как одно соединение или в смеси с приемлемым носителем в виде фармацевтических составов. Специалисты в настоящей области техники лечения сахарного диабета могут легко определить дозу и путь введения соединения нуждающимся в таком лечении млекопитающим, включающим в себя человека. Путь введения может включать в себя без ограничения пероральное, интраоральное, ректальное, трансдермальное, буккальное, интраназальное, легочное, подкожное, внутримышечное, внутрикожное, сублингвальное, внутрикишечное, интраокулярное, внутривенное или кишечное введение. Соединения составляют в соответствии с путем введения на основании приемлемой фармацевтической практики (Fingl et al., in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Chapter 1, p. 1 (1975); Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990)).

Описанные в настоящем документе фармацевтически приемлемые пептидные композиции могут быть введены в различных лекарственных формах, таких как таблетки, капсулы (каждая из которых

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

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

В качестве общего руководства, суточная пероральная доза активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет варьировать от приблизительно 0,001 до 1000 мг/кг массы тела, предпочтительно от приблизительно 0,01 до 100 мг/кг массы тела в день и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,6 до 20 мг/кг/день. При внутривенном введении суточная доза активного ингредиента при использовании для указанных эффектов будет находиться в диапазоне от 0,001 до 100,0 нг в минуту/кг массы тела в течение инфузии с постоянной скоростью. Такую постоянную внутривенную инфузию может быть предпочтительно вводить со скоростью от 0,01 до 50 нг в минуту на 1 кг массы тела и наиболее предпочтительно от 0,01 до 10,0 мг в минуту на 1 кг массы тела. Описанные в настоящем документе композиции могут быть введены в виде одной суточной дозы или общая суточная доза может быть введена в виде отдельных доз два, три или четыре раза в день. Описанные в настоящем документе композиции могут быть также введены с помощью состава-депо, что сделает возможным замедленное высвобождение лекарственного средства в течение дней/недель/месяцев по желанию.

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

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

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

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

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

Описанные в настоящем документе композиции также могут быть соединены с растворимыми по-

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

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

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

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

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

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

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

Капсулы.

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

Мягкие желатиновые капсулы.

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

Таблетки.

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

Инъекционные лекарственные формы.

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

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

Используемые в настоящем изобретении сокращения, особенно включенные в следующие иллюстративные примеры, являются хорошо известными специалистам настоящей области техники. Некоторые используемые сокращения являются следующими: HOBt - гидроксibenзотриазол; HOAt - 1-гидрокси-7-азабензотриазол; DIC - N,N'-диизопропилкарбодимид; HBTU - O-(бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат; BOP - бензотриазол-1-илокси-трис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат; RuBOP - (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат; TIS или TIPS - триизопропилсилан; DMSO - диметилсульфоксид; MeCN или ACN - ацетонитрил; DCM - дихлорметан; мин - минута(ы); NMP - N-метилпирролидинон; ч - час(ы); к.т. (RT) - комнатная температура или время удерживания (исходя из контекста); EtOAc - этилацетат; Fmoc - 9-флуоренилметилоксикарбонил; OAc - ацетат; MeOH - метанол; TFA - трифторуксусная кислота; Et - этил; DMAP - 4-(N,N-диметиламино)пиридин; EDCI - 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид; EtOH - этанол; DEA - диэтиламин; DCC - дициклогексилкарбодимид; DMF - N,N-диметилформамид; EtOAc - этилацетат; DIEA - диизопропилэтиламин; и HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат.

Суспензия.

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

Биоразлагаемые микрочастицы.

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

Синтез пептидов.

Следует понимать, что группа -C(O)NH- может быть ориентирована в пределах линкеров X и X' в любой из двух возможных ориентации (например, как -C(O)NH- или как -NHС(O)-), если не отмечено иное.

Описание настоящего изобретения следует толковать в соответствии с законами и принципами химического связывания. Следует понимать, что соединения, которые включены в настоящее изобретение, являются такими, которые подходящим образом стабильны для применения в качестве фармацевтического средства. Например, следует понимать, что соединения формулы (I), если X представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из -NHС(O)NH- и -C(O)NH-, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂ и -(CH₂)CO₂, не охватывают соединения, в которых многие гетероатомы связаны друг с другом (т.е. -O-O- или O-NHС(O)NH-), поскольку они не рассматриваются как стабильные молекулы. В другом примере X не будет охватывать соединения, в которых два гетероатома разделены только одним атомом углерода, поскольку это также не будет рассматриваться как стабильное соединение. Специалисту настоящей области техники будет известно, что соединения будут и не будут стабильными на основе общих принципов химического связывания и стабильности.

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

Пептиды могут быть синтезированы поэтапно на нерастворимой полимерной подложке (также называемой "смолой"), начиная с С-конца пептида. Синтез начинается с присоединения С-концевой аминокислоты пептида к смоле посредством образования амидной или сложноэфирной связи. Это делает возможным высвобождение в конечном итоге полученного пептида в виде С-концевого амида или карбоновой кислоты соответственно.

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

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

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

Предшественники пептидил-смоля для соответствующих пептидов могут быть расщеплены и лишены защиты с использованием любой стандартной методики (см., например, King, D.S. et al., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 36:255-266 (1990)). Целевой способ заключается в использовании в качестве акцепторов TFA в присутствии воды и TIS. Как правило, пептидил-смолу перемешивают в TFA/вода/TIS (94:3:3, объемное соотношение; 1 мл на 100 мг пептидил-смоля) в течение 2-6 ч при комнатной температуре. Отработанную смолу затем отфильтровывают, а TFA раствор концентрируют или сушат в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный пептид либо осаждают, либо промывают Et_2O и повторно растворяют непосредственно в DMSO или 50% водном растворе уксусной кислоты для очистки методом препаративной HPLC.

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

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Анализ методом масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) проводили на масс-спектрометре Orbitrap Фурье-преобразования (Exactive, Thermo Fisher Scientific, San Jose, CA) с приме-

нением положительной или отрицательной ионизации электрораспылением, действующей при разрешении 25000 (рабочая ширина при половинном максимуме, FWHM). Устройство калибровали ежедневно согласно инструкциям изготовителя, что приводило к масс-систематической ошибке < 5 ppm. Программное обеспечение Xcalibur использовали для расчета теоретических значений отношения массы к заряду и для обработки полученных данных.

Условия А проведения LCMS-анализа:

колонокка: Waters VEN C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В - 98% В; в течение 1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 98% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия С проведения LCMS-анализа:

колонокка: Waters VEN C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,2% муравьиной кислотой и 0,01% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,2% муравьиной кислотой и 0,01% TFA; температура: 50°C; градиент: 2% В - 80% В в течение 2 мин, 80% В - 98% В в течение 0,1 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 98% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия D проведения LCMS-анализа:

колонокка: Waters VEN C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия E проведения LCMS-анализа:

колонокка: Waters VEN C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; температура: 50°C; градиент: 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,75 мин при 100% В; поток: 1,1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия В проведения HPLC-анализа:

колонокка: YMC Pack ODS-AQ 3 мкм 150×4,6 мм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; температура: 40°C; градиент: от 10% В до 100% В в течение 10-40 мин; скорость потока: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Общие методики.

Способ Prelude A:

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technologies). Если не указано иное, то все методики проводили в полипропиленовой пробирке объемом 10 или 45 мл, снабженной нижней фриттой. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Prelude как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. "Периодическое перемешивание" описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 с и происходит каждые 30 с. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Раствор NATU используют в течение 5 суток после получения. DMF=диметилформамид; HCTU=2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий; NATU=1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат; NMM=N-метилморфолин; Sieber=Fmoc-аминоксантен-3-илокси, где "3-илокси" описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Sieber (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,71 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-(D)-цис-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-(D)-транс-Pro(4-OtBu)-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики "Способа Prelude A" описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Этот масштаб соответствует приблизительно 140 мг описанной выше смолы Sieber-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина

используют описанную ниже "Методику присоединения к вторичному амину". Присоединение хлорацетильной группы к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида" или "Методикой присоединения хлоруксусной кислоты", конкретизированными ниже.

Осуществление процесса набухания смолы.

В полипропиленовый сосуд для проведения твердофазной реакции объемом 40 мл добавляли смолу Merrifield:Sieber (140 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (5,0 мл) и DCM (5,0 мл), после чего периодически перемешивали смесь барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 10 мин, после чего сливали растворитель через фритту.

Методика одноэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 60 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 5,0 мл, 10 экв.), затем HATU или HCTU (0,2 М в DMF, 5,0 мл, 10 экв.) и в завершение NMM (0,8 М в DMF, 2,5 мл, 20 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 60 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMD (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения к вторичному амину.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв.) и в завершение NMM (0,8 М в DMF, 1,5 мл, 12 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 300 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения аминокислот по выбору.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 или 5 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 0,5-2,5 мл, 1-5 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 0,5-2,5 мл, 1-5 экв.) и в завершение DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5-1,5 мл, 4-12 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 60-600 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смо-

лу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика А присоединения хлорацетилхлорида.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли 3,0 мл раствора DIPEA (4,0 ммоль, 0,699 мл, 40 экв.) и хлорацетилхлорида (2,0 ммоль, 0,160 мл, 20 экв.) в DMF. Смесь периодически перемешивали в течение 12-18 ч, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту.

Методика А присоединения хлоруксусной кислоты.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно пять раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), хлоруксусную кислоту (1,2 ммоль, 113 мг, 12 экв.) и N,N'-диизопропилкарбодиимид (1,2 ммоль, 0,187 мл, 12 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 12-18 ч, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (4,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту.

Способ СЕМ А.

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на микроволновом синтезаторе пептидов СЕМ Liberty (СЕМ Corporation). Если не указано иное, то все методики выполняли в полипропиленовой пробирке объемом 30 или 125 мл, соединенной через нижнюю фритту к микроволновому блоку СЕМ Discovery. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов СЕМ Liberty как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки, за исключением переноса смолы через верхнюю часть сосуда. "Периодическое перемешивание" описывает краткий выброс газообразного N_2 через нижнюю фритту. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Раствор HATU используют в течение 5 суток после приготовления. DMF=диметилформамид; HCTU=2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий; HATU=1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло [4,5-*b*]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат; DIEA/DIPEA=диизопропилэтиламин; Sieber=Fmoc-аминоксантен-3-илокси, где "3-илокси" описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Sieber (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,71 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики "Способа СЕМ А" описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Этот масштаб соответствует приблизительно 140 мг описанной выше смолы Sieber-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже "Методику присоединения к вторичному амину". Присоединение хлораце-

тильной группы к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида" или "Методикой присоединения хлоруксусной кислоты", конкретизированными ниже.

Осуществление процесса набухания смолы.

В полипропиленовую коническую пробирку объемом 50 мл добавляли смолу Merrifield:Sieber (140 мг, 0,100 ммоль). Затем, в пробирку добавляли DMF (7 мл), а затем DCM (7 мл). Затем, смолу переносили в реакционный сосуд через верхнюю часть сосуда. Эту процедуру дополнительно повторяли дважды. Добавляли DMF (7 мл), а затем DCM (7 мл). Смолу оставляли набухать с барботированием N₂ со дна реакционного сосуда в течение 15 мин, после чего сливали растворитель через фритту.

Стандартная методика присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и в завершение DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв.), HATU (0,5 М в DMF, 1,0 мл, 5 экв.) и DIPEA (2 М в NMP, 0,5 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин при 75°C для всех аминокислот, за исключением Fmoc-Cys(Trt)-OH и Fmoc-His(Trt)-OH, которые присоединяли при 50°C, и сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и в завершение DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и в завершение DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 2,5 мл, 5 экв.), HATU (0,5 М в DMF, 1,0 мл, 5 экв.) и DIPEA (2 М в NMP, 0,5 мл, 10 экв.). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин при 75°C для всех аминокислот, за исключением Fmoc-Cys(Trt)-OH и Fmoc-His(Trt)-OH, которые присоединяли при 50°C, и сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения аминокислот по выбору.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли раствор пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор аминокислоты (1,25-5 мл, 2,5-10 экв.), содержащий HATU (2,5-10 экв.) и в завершение DIPEA (2 М в NMP, 0,5-1 мл, 20 экв.). Смесь перемешивали барботированием N₂ в течение 5 мин - 2 ч при 25°C - 75°C, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. В реакционный сосуд добавляли раствор уксусный ангидрид:DIEA:DMF (10:1:89 об./об./об., 5,0 мл). Смесь периодически барботировали в течение 2 мин при 65°C, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: промывка DMF (7 мл) сверху, затем DMF (7 мл) снизу и, в завершение, DMF (7 мл) сверху. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей

стадии.

N-метилирование на смоле (Turner, R. A.; Hauksson, N. E.; Gipe, J. H.; Lokey, R. S. *Org. Lett.* 2013, 75(19), 5012-5015).

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "N-метилирования на смоле" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Sieber, связанного со смолой, которая использовалась для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба.

Смолу переносили во фриттованный шприц объемом 25 мл. К смоле добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 5,0 мл). Смесь встряхивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу трижды промывали DMF (4,0 мл). В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 4,0 мл). Смесь встряхивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу суспендировали в DMF (2,0 мл), этилтрифторуксусной кислоте (0,119 мл, 1,00 ммоль) и 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ене (0,181 мл, 1,20 ммоль). Смесь помещали на шейкер на 60 мин. Раствор сливали через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу трижды промывали безводным THF (2,0 мл) для удаления остатков воды. В высушенный в печи флакон объемом 4,0 мл добавляли THF (1,0 мл) и трифенилфосфин (131 мг, 0,500 ммоль) на сухих молекулярных ситах размером 4Å (20 мг). Мутный раствор переносили к смоле и медленно добавляли изопропилазодикарбоксилат (0,097 мл, 0,5 ммоль). Смолу перемешивали в течение 15 мин. Раствор сливали через фритту и трижды промывали смолу безводным THF (2,0 мл) для удаления остатков воды. В высушенный в печи флакон объемом 4,0 мл добавляли THF (1,0 мл) и трифенилфосфин (131 мг, 0,500 ммоль) на сухих молекулярных ситах размером 4Å (20 мг). Мутный раствор переносили к смоле и медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,097 мл, 0,5 ммоль). Смолу встряхивали в течение 15 мин. Раствор сливали через фритту.

Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту.

Смолу суспендировали в этаноле (1,0 мл) и THF (1,0 мл), и добавляли боргидрид натрия (37,8 мг, 1,000 ммоль). Смесь перемешивали на шейкере в течение 30 мин. Раствор сливали через фритту и смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: трижды промывали DMF (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту, затем трижды промывали DCM (4,0 мл) и полученную смесь встряхивали в течение 3 с, а затем сливали раствор через фритту.

Способ В полного снятия защиты.

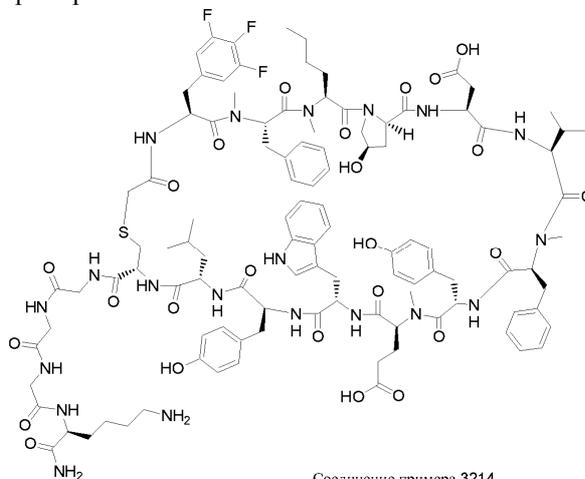
Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа В полного снятия защиты" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Sieber. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. "Раствор для снятия защиты" готовили с использованием смеси трифторуксусная кислота:триизопропилсилан:дитиотреитол (94:3:3 об.:об.:мас.). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в шприц объемом 25 мл, снабженный фриттой. В шприц добавляли "раствор для снятия защиты" (5,0 мл). Смесь перемешивали в шейкере в течение 5 мин. Раствор фильтровали и разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл). Осажденное твердое вещество центрифугировали в течение 3 мин. Супернатант сливали и ресуспендировали твердое вещество в диэтиловом эфире (25 мл). Суспензию центрифугировали в течение 3 мин. Супернатант сливали и суспендировали оставшееся твердое вещество в диэтиловом эфире (25 мл). Суспензию центрифугировали в течение 3 мин. Супернатант сливали и сушили оставшееся твердое вещество под высоким вакуумом. Неочищенный пептид получали в виде твердого вещества от белого до не совсем белого цвета.

Способ С циклизации.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа С циклизации" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Sieber, связанного со смолой, которая использовалась для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в смеси ацетонитрил:буфер с 0,1 М

водным бикарбонатом аммония (11 мл:24 мл), а затем осторожно доводили раствор до pH 8,5-9,0 с использованием водн. NaOH (1,0 М). Затем раствор перемешивали в течение 12-18 ч. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в смеси ацетонитрил:вода. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Получение соединения примера 3214.



Соединение примера 3214

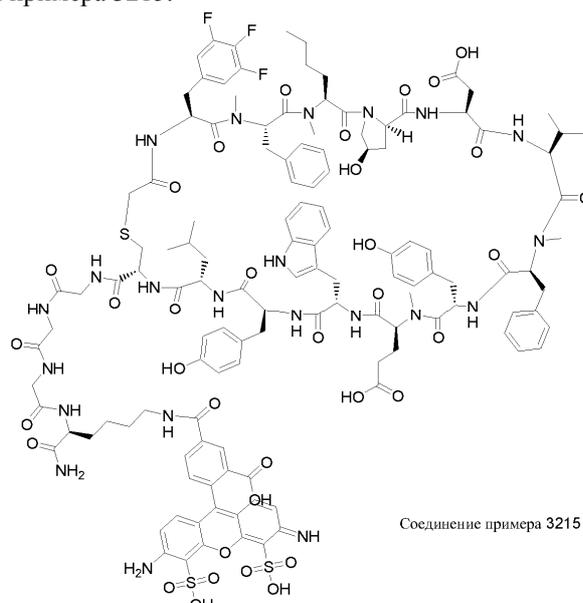
Соединение примера 3214 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной ниже.

В полипропиленовый сосуд для проведения твердофазной реакции объемом 40 мл добавляли смолу Sieber (140 мг, 0,100 ммоль) и помещали реакционный сосуд в синтезатор пептидов Prelude. Затем последовательно осуществляли следующие методики:

- осуществляли "Способ Prelude A: осуществление процесса набухания смолы";
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Lys(Boc)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Cys(Trt)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Leu-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Tyr(tBu)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Trp(Boc)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-[N-Me]Glu(OtBu)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-Tyr(tBu)-OH в течение 6 ч;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-[N-Me]Phe-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-Val-OH в течение 6 ч;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-Asp(OtBu)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика одноэтапного присоединения" с Fmoc-цис-(D)-Pro(4-OH)-OH;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-[N-Me]Nle-OH в течение 6 ч;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-[N-Me]Phe-OH в течение 6 ч;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-Phe(3,4,5-три-F)-OH в течение 6 ч;
- осуществляли "Способ Prelude A: методика A присоединения хлорацетилхлорида";
- осуществляли "Способ B полного снятия защиты";
- осуществляли "Способ C циклизации".

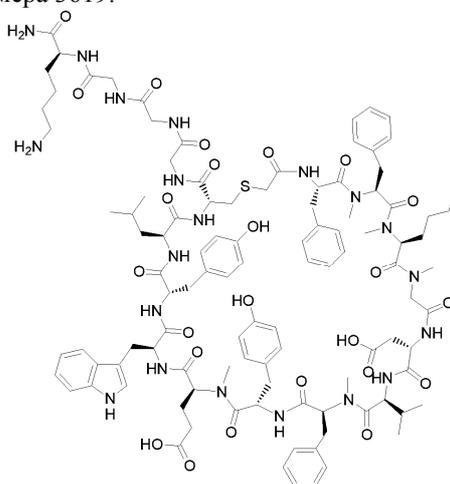
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna 20×250 мм частицы размером 5 мкм; подвижная фаза A: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 35-95% B в течение 50 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 95% B; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составил 5,3 мг, а его расчетная чистота составила 80% согласно данным HPLC-анализа с применением "Условий B проведения анализа" с использованием градиента 35-80% буфера B в A в течение 30 мин. Условия A проведения анализа LCMS: время удерживания=1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 1104,1 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1103,5019 (M+2H); получено: 1103,5034 (M+2H).

Получение соединения примера 3215.



Соединение примера 3214 (4,7 мг, 2,130 мкмоль) растворяли в 0,4 мл DMF/ACN (1:1). Добавляли DIEA (3,72 мкл, 0,021 ммоль), а затем 0,9 мл раствора сложного эфира алекса-5-SDP (2,93 мг, 3,5 мкмоль, молекулярные зонды, A30052) в DMF/CH₃CN/DMSO (1:1:1). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: YMC ODS-AQ 100×10 мм S-5 мкм 12 нм; подвижная фаза А: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,1% TFA; градиент: 25-75% В в течение 50 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 75% В; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составил 0,75 мг, а его расчетная чистота составила 96% согласно данным HPLC-анализа с применением "Условий В проведения анализа" с использованием градиента 35-65% буфера В в течение 30 мин. Условия А проведения LCMS-анализа: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1362,5 (M+2H).

Получение соединения примера 3619.



Соединение примера 3619 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной ниже.

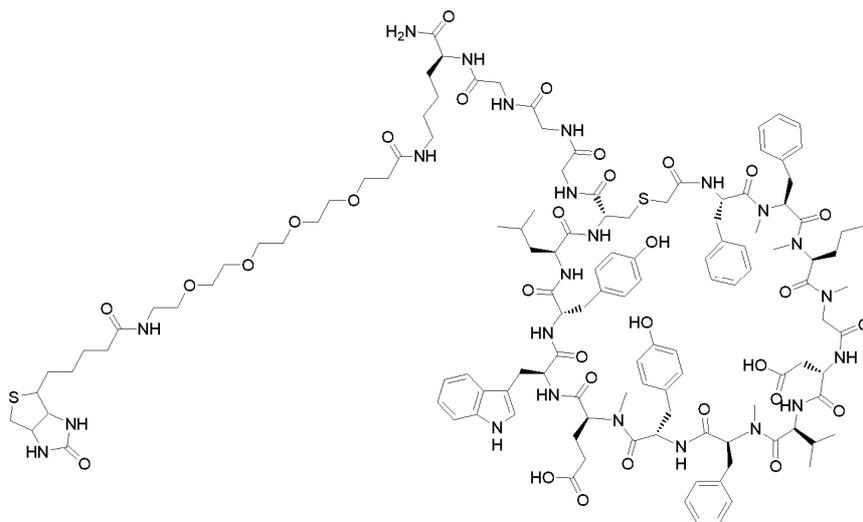
В полипропиленовую пробирку объемом 50 мл добавляли смолу Sieber (350 мг, 0,250 ммоль) и помещали пробирку в микроволновой синтезатор пептидов SEM Liberty. Затем последовательно осуществляли следующие методики:

- осуществляли "Способ SEM А: осуществление процесса набухания смолы";
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Lys-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Gly-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Cys(Trt)-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Leu-OH;
- осуществляли "Способ SEM А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Tyr(tBu)-OH;

осуществляли "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Trp(tBu)-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-[N-Me]Glu-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика присоединения к вторичному амину" с Fmoc-Tyr(tBu)-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-[N-Me]Phe-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору" с Fmoc-Val-OH с использованием 10 экв. в течение 10 мин при 75°C, а затем в течение 2 ч при комнатной температуре; осуществляли "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Asp(OtBu)-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения" с Fmoc-Sar-OH; осуществляли "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору" с Fmoc-[N-Me]Nle-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин; осуществляли "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору" с Fmoc-[N-Me]Phe-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин; осуществляли "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору" с Fmoc-Phe-OH с использованием 5 экв. в течение 10 мин; осуществляли "Способ Prelude А: методика А присоединения хлорацетилхлорида", осуществляли "Способ В полного снятия защиты" и "осуществляли Способ С циклизации".

Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21,2 AXIA, 100А сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге и лиофилизировали. Выход продукта составил 12,9 мг, а его расчетная чистота составила 98% с применением "Условий А и С проведения анализа LCMS". Условия А проведения LCMS анализа: время удерживания=1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 1056,1 (M+2H). Условия С проведения LCMS анализа: время удерживания=1,33 мин; ESI-MS(+) m/z 1055,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1056,0077 (M+2H); получено: 1056,0077 (M+2H).

Получение соединения примера 3620.

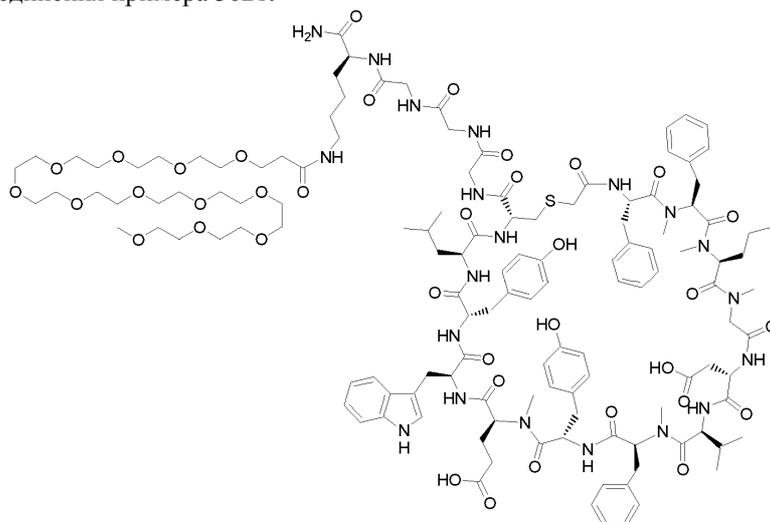


Соединение примера 3620

Пептидный продукт примера 3619 (8,0 мг, 3,79 мкмоль) растворяли в 40 мкл DMF и 20 мкл ацетонитрила. К этому раствору добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ила 17-оксо-21-(2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10,13-тетраокса-16-азагеникозан-1-оат (2,231 мг, 3,79 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,60 мкл, 0,038 ммоль). Раствор перемешивали в течение 6 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21,2 AXIA, 100А сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге, и дополнительно сушили при помощи лиофилизации.

Выход продукта составил 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным LCMS-анализа составляла 99,5% с применением "Условий А и С проведения анализа LCMS". Условия А проведения LCMS анализа: время удерживания=1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1292,8 (M+2H). Условия С проведения LCMS анализа: время удерживания=1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 1292,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1292,1206 (M+2H); получено: 1292,1219 (M+2H).

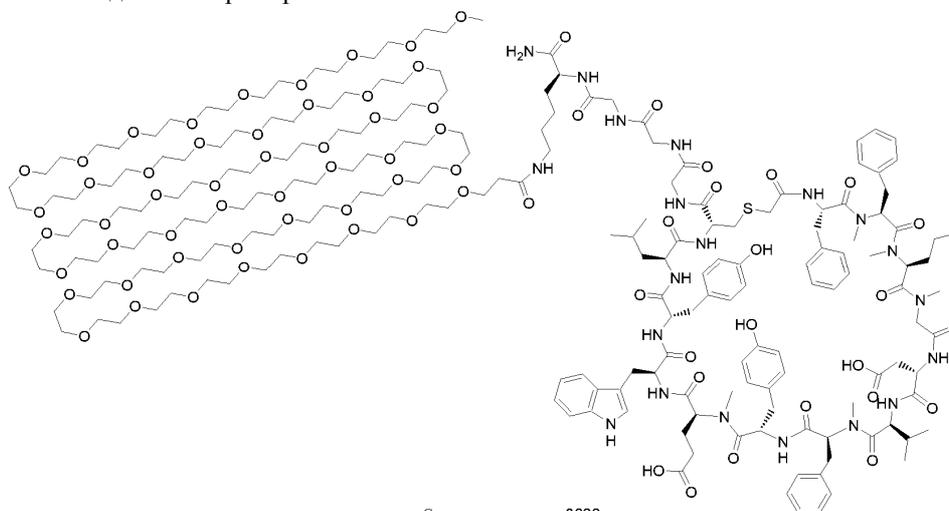
Получение соединения примера 3621.



Соединение примера 3621

Соединение примера 3621 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 3619, состоящей из следующих общих методик: "Способ СЕМ А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения", "Способ СЕМ А: методика присоединения к вторичному амину", "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ В полного снятия защиты" и "Способ С циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21,2 AXIA, 100А сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге с последующей лиофилизацией. Пептид (6,0 мг, 2,84 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF. К этому раствору добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаоксаоктаатриаконтан-38-оат (1,950 мг, 2,84 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4,95 мкл, 0,028 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21.2 AXIA, 100А сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге с последующей лиофилизацией. Выход продукта составил 4,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составила 98% с применением "Условий А и С проведения анализа LCMS". Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1341,0 (M+2H). Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 1341,4 (M+2H).

Получение соединения примера 3622.

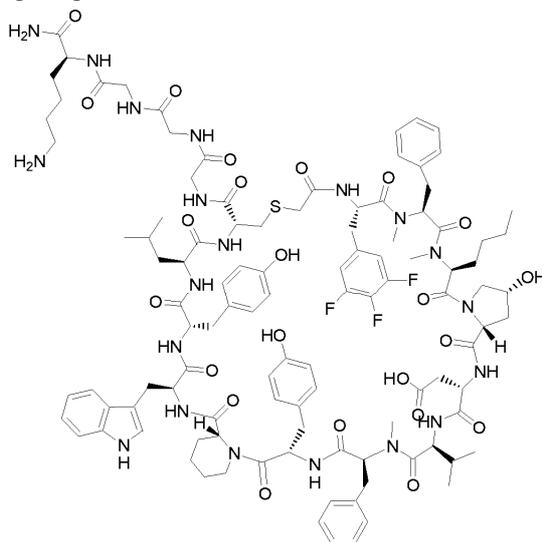


Соединение примера 3622

Соединение примера 3622 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 3619, состоящей из следующих общих методик: "Способ СЕМ А: осуществ-

вление процесса набухания смолы", "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения", "Способ СЕМ А: методика присоединения к вторичному амину", "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ В полного снятия защиты" и "Способ С циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21,2 AXIA, 100А сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге с последующей лиофилизацией. Пептид (6,0 мг, 2,84 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF. К этому раствору добавляли 2,5-иоксопирролидин-1-ил-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-нонатетраоксана-тетраоктагектан-149-оат (6,58 мг, 2,84 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4,95 мкл, 0,028 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Luna, 5 мкм, C18(2) 250×21,2 AXIA, 100А Сер. № 520221-1; подвижная фаза А: 0,1% TFA в воде; подвижная фаза В: 0,1% TFA в ацетонитриле; градиент: 35-75% В в течение 40 мин, затем повышение до 85% В в течение 5 мин; поток: 15 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге с последующей лиофилизацией. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота данным анализом LCMS составляла 96% с применением "Условий А и С анализа LCMS". Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,7 (M+4H). Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,5 (M+4H).

Получение соединения примера 3623.

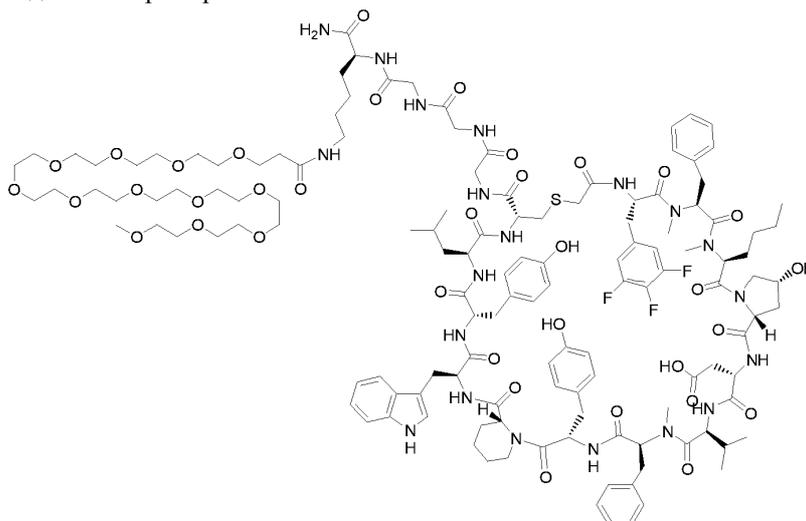


Соединение примера 3623

Соединение примера 3623 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 3619, состоящей из следующих общих методик: "Способ СЕМ А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ СЕМ А: методика стандартного присоединения", "Способ СЕМ А: методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ В полного снятия защиты" и "Способ С циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге с последующей лиофилизацией.

Выход продукта составлял 28 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98% с применением "Условий D и E анализа LCMS". Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 1088,1 (M+2H). Условие E проведения анализа LCMS: время удерживания=1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 1088,2 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1087,5070 (M+2H); получено: 1087,5062 (M+2H).

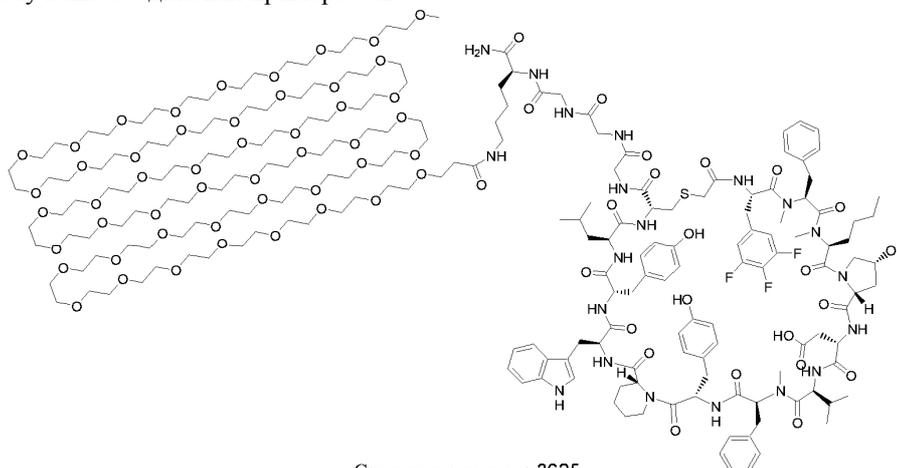
Получение соединения примера 3624.



Соединение примера 3624

Пептидный продукт примера 3623 (8,0 мг, 3,68 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF. К этому раствору добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаоксоактатриаконтан-38-оат (2,78 мг, 4,05 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,41 мкл, 0,037 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94% с применением "Условий D и E анализа LCMS". Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,71 мин; ESI-MS(+) m/z 1390,2 (M+2H+2H₂O); Условие E проведения анализа LCMS: время удерживания=1,89 мин; ESI-MS(+) m/z 1372,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1372,6696 (M+2H); получено: 1372,6729 (M+2H).

Получение соединения примера 3625.

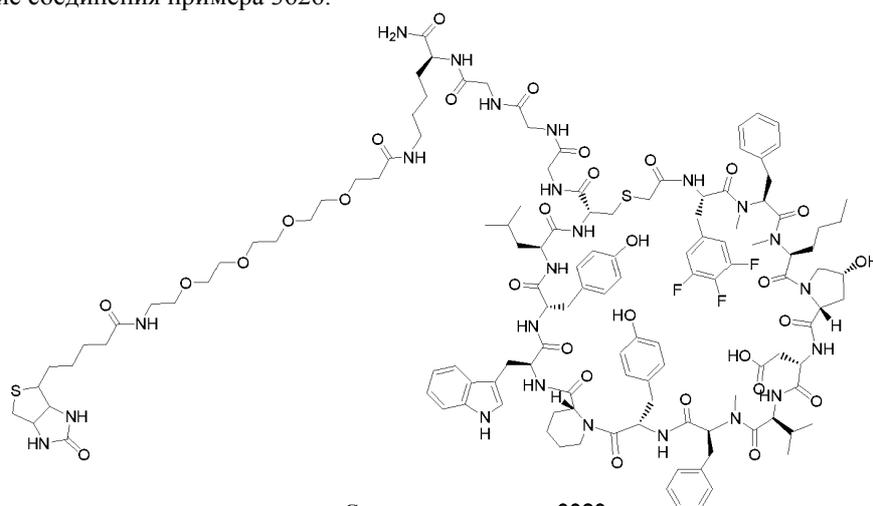


Соединение примера 3625

Пептидный продукт примера 3623 (8,0 мг, 3,68 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF. К этому раствору добавляли 149-((2,5-диоксопирролидин-1-ил)окси)-149-оксо-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-нонатетраоксоанатетраоктагектан-56-ий (9,38 мг, 4,05 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,41 мкл, 0,037 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 91% с применением "Условий D и E анализа LCMS". Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 1112,0 (M+4H+4H₂O). Условие E проведения анализа LCMS: время удерживания=1,91

мин; ESI-MS(+) m/z 1094,8 (M+4H).

Получение соединения примера 3626.



Соединение примера 3626

Пептидный продукт примера 3623 (8,0 мг, 3,68 мкмоль) растворяли в 100 мкл DMF. К этому раствору добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ила 17-оксо-21-(2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10,13-тетраокса-16-азагеникозан-1-оат (2,382 мг, 4,05 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламин (6,41 мкл, 0,037 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 ч. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 92% с применением "Условий D и E анализа LCMS". Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,65 мин; ESI-MS(+) m/z 1323,8 (M+2H). Условие E проведения анализа LCMS: время удерживания=1,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1324,6 (M+2H). ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1324,1168 (M+2H); получено: 1324,1180 (M+2H).

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условия А проведения анализа:

колонка: Waters VEN C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия В проведения анализа:

колонка: Waters VEN C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия С проведения анализа:

колонка: Waters Aquity VEN C18 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: ацетонитрил с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условия D проведения анализа:

колонка: Waters Aquity VEN C18 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: вода с 0,05% TFA; подвижная фаза В: метанол с 0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ

при 220 нм.

Общие методики.

Способ Prelude A.

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technologies). Если не указано иное, то все методики проводили в полипропиленовой пробирке объемом 10 мл, снабженной нижней фриттой; если масштаб реакции превышал 0,100 ммоль, то использовали снабженную нижней фриттой полипропиленовую пробирку объемом 40 мл. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Prelude как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. "Периодическое перемешивание" описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 с и происходит каждые 30 с. Растворы хлорацетилхлорида в DMF использовали в течение 24 ч после приготовления. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Растворы HATU использовали в течение 5 суток после приготовления. DMF=диметилформамид; HATU=1-[бис-(диметиламино)метиле]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат; DIPEA=диизопропилэтиламин; смола Rink=(2,4-диметоксифенил)(4-алкоксифенил)метанамин, где "4-алкокси" описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Если не отмечено иное, используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Rink (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,56 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики "Способа Prelude A" описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Этот масштаб соответствует приблизительно 178 мг описанной выше смолы Rink-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже "Методику двухэтапного присоединения". Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида", конкретизированной ниже.

Осуществление процесса набухания смолы.

Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, после чего сливали растворитель через фритту.

Методика одноэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика двухэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фрит-

ту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,8 М в DMF, 0,5 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика присоединения хлорацетилхлорида.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,8 М в DMF, 3,0 мл, 24 экв.), а затем хлорацетилхлорид (0,8 М в DMF, 1,65 мл, 13,2 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 30 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу помещали под струю N_2 на 15 мин.

Способ Symphony A.

Если не указано иное, то этот набор методик идентичен таковому, описанному для "Способа Prelude A". Для всех методик, вместо синтезатора пептидов Prelude использовали синтезатор пептидов Symphony X (Protein Technologies) и все реагенты добавляли через верхнюю часть реакционного сосуда.

Осуществление процесса набухания смолы.

Эта методика идентична "Способу Prelude A: осуществление процесса набухания смолы".

Методика одноэтапного присоединения.

Эта методика идентична "Способу Prelude A: методика одноэтапного присоединения" за исключением того, что концентрация раствора DIPEA составляла 0,4 М, и в реакционную смесь добавляли 1,0 мл этого раствора.

Методика двухэтапного присоединения.

Эта методика идентична "Способу Prelude A: методика двухэтапного присоединения" за исключением того, что концентрация раствора DIPEA составляла 0,4 М, и в реакционную смесь добавляли 1,0 мл этого раствора.

Методика присоединения хлорацетилхлорида.

Эта методика идентична "Способу Prelude A: методика присоединения хлорацетилхлорида".

Способ A полного снятия защиты.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа A полного снятия защиты" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. "Раствор для снятия защиты" получали путем объединения в стеклянном флаконе объемом 40 мл трифторуксусной кислоты (22 мл), фенола (1,325 г), воды (1,25 мл) и триизопропилсилана (0,5 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный флакон объемом 4 мл. Во флакон добавляли "раствор для снятия защиты" (2,0 мл). Смесь энергично перемешивали на шейкере (1000 об/мин в течение 1 мин, затем 500 об/мин в течение 1-2 ч). Смесь фильтровали через шприцевой 0,2 мкм фильтр и экстрагировали твердые вещества "раствором для снятия защиты" (1,0 мл) или TFA (1,0 мл). В пробирку объемом 24 мл с загруженными объединенными фильтрами добавляли Et_2O (15 мл). Смесь энергично переме-

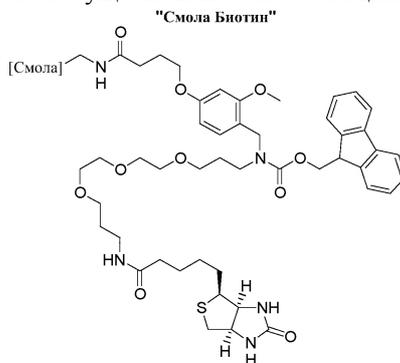
шивали, после чего в осадок выпадало значительное количество белого твердого вещества. Смесь центрифугировали в течение 5 мин, а затем сливали раствор с твердых веществ и удаляли. Твердые вещества суспендировали в Et₂O (20 мл); а затем центрифугировали смесь в течение 5 мин; и сливали раствор с твердых веществ и удаляли. В завершение твердые вещества суспендировали в Et₂O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 5 мин; и сливали раствор с твердых веществ и удаляли с получением неочищенного пептида в виде твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

Способ А циклизации.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа А циклизации" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Rink, связанного со смолой, которую использовали для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в MeCN/0,1 М водн. NH₄OAc (1:1) до общего объема 18-22 мл, а затем осторожно доводили pH раствора до 8,5-9,0 добавлением водн. NaOH (1,0 М). Затем раствор оставляли отстаиваться без перемешивания в течение 12-18 ч. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в DMSO:MeOH. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Общая последовательность синтеза А.

"Общая последовательность синтеза А" описывает общую последовательность методик, которые использовали для получения циклических пептидов, описанных в настоящем документе. В контексте этой общей методики, методики "Способа Symphony А" взаимозаменяемы с таковыми в "Способе Prelude А". В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для твердофазной реакции добавляли "Смолу Бiotин" (см. ниже) (161 мг, 0,050 ммоль) и помещали реакционный сосуд в синтезатор пептидов Prelude. Для следующих методик использовали такие же количества реагентов, которые описаны выше для масштаба 0,100 ммоль, хотя в этой общей последовательности синтеза количество используемой смолы соответствует масштабу 0,050 ммоль. Осуществляли "Способ Prelude А: осуществление процесса набухания смолы". Затем на синтезаторе Prelude последовательно проводили серию присоединений аминокислот, следуя "Способу Prelude А: методика одноэтапного присоединения", если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой первичный амин, или следуя "Способу Prelude А: методика двухэтапного присоединения" если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой вторичный амин. Осуществляли "Способ Prelude А: методика присоединения хлорацетилхлорида"; затем осуществляли "Способ А полного снятия защиты"; а затем осуществляли "Способ А циклизации".

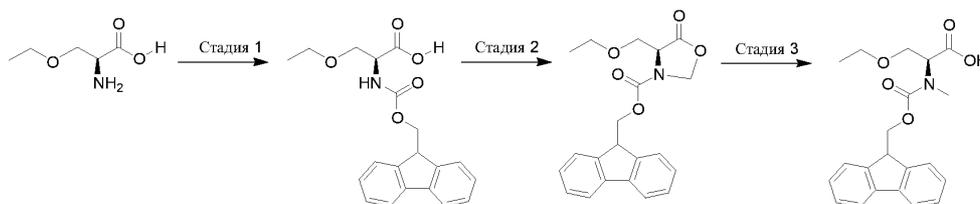


Смола = загрузка 0,31 ммоль/г
1% DVB, 100-200 меш
Линкер = смола Рink с Бiotин-PEG
CAS 1194054-19-7
#8550550001 от Novabiochem

Общая последовательность синтеза В.

"Общая последовательность синтеза В" описывает общую последовательность методик, которые использовали для получения циклических пептидов, описанных в настоящем документе. В контексте этой общей методики, методики "Способа Symphony А" взаимозаменяемы с таковыми в "Способе Prelude А". В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для твердофазной реакции добавляли смолу Rink-Merrifield (178 мг, 0,100 ммоль) и помещали реакционный сосуд в синтезатор пептидов Prelude. Осуществляли "Способ Prelude А: осуществление процесса набухания смолы". Затем на синтезаторе Prelude последовательно проводили серию присоединений аминокислот, следуя "Способу Prelude А: методика одноэтапного присоединения", если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой первичный амин, или следуя "Способу Prelude А: методика двухэтапного присоединения" если N-конец связанного со смолой пептида представлял собой вторичный амин. Осуществляли "Способ Prelude А: методика присоединения хлорацетилхлорида"; затем осуществляли "Способ А полного снятия защиты"; а затем осуществляли "Способ А циклизации".

Получение (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-3-этоксипропановой кислоты.



Стадия 1.

К раствору (S)-2-амино-3-этоксипропановой кислоты (1,5 г, 11,3 ммоль) в THF (38 мл) и воде (19 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,37 г, 28,2 ммоль) и Fmoc-OSu (3,80 г, 11,3 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 16 ч. После удаления THF остаток подкисляли 1н. HCl, экстрагировали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, затем концентрировали с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-этоксипропановой кислоты в виде белого твердого вещества, 3,6 г (90%).

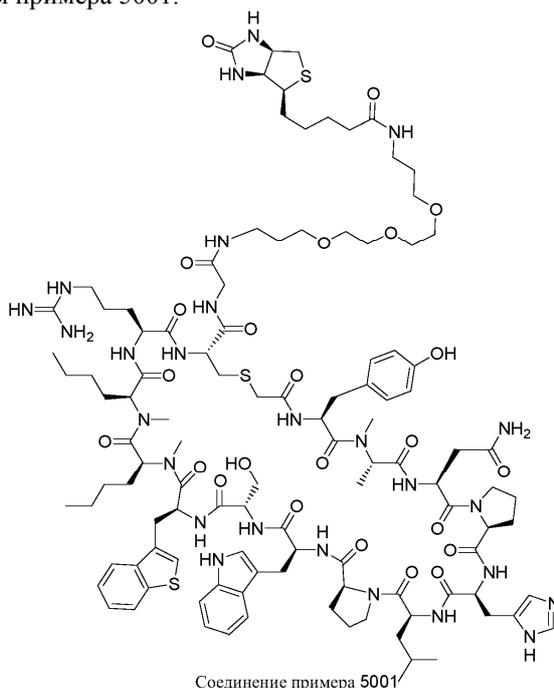
Стадия 2.

Смесь, содержащую параформальдегид (1,825 г, 60,8 ммоль), (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-этоксипропановую кислоту (3,6 г, 10,1 ммоль) и паратолуолсульфоновую кислоту (0,174 г, 1,01 ммоль) в толуоле (100 мл), нагревали с обратным холодильником с азеотропным удалением воды с использованием ловушки Дина-Старка в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к.т., промывали водн. нас. раствором бикарбоната натрия, а затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, затем фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-4-(этоксиметил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилат в виде желтого масла, 5,16 г.

Стадия 3.

(S)-(9H-флуорен-9-ил)метил-4-(2-метоксиэтил)-5-оксооксазолидин-3-карбоксилат (0,4 г, 1,089 ммоль) растворяли в CHCl₃ (50 мл) и к раствору добавляли триэтилсилан (0,869 мл, 5,44 ммоль), а затем TFA (0,923 мл, 12,0 ммоль). Раствор перемешивали при к.т. при избыточном давлении N₂ в течение 18 ч. Раствор затем концентрировали с получением масляного остатка. Остаток растворяли в EtOAc, а затем экстрагировали водн. нас. бикарбонат натрия (2×100 мл). Водную фазу и все твердые вещества, суспендированные на поверхности раздела фаз, собирали. Эту смесь подкисляли до pH 4-5 с применением водн. HCl, после чего образовывался осадок. Смесь экстрагировали EtOAc (200 мл). Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)(метил)амино)-4-метоксибутановой кислоты в виде белого твердого вещества, выход 0,35 г (87%).

Получение соединения примера 5001.

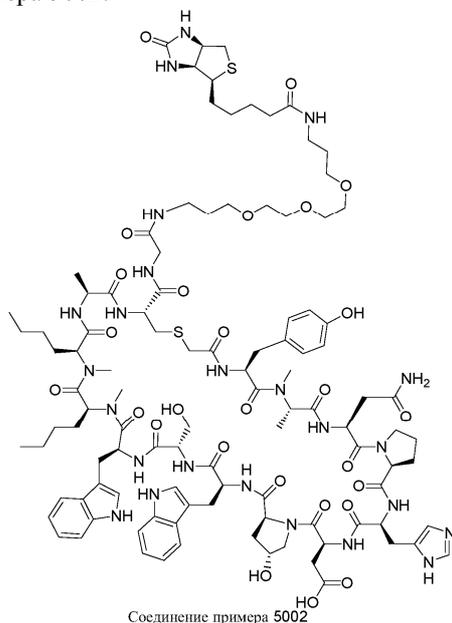


Соединение примера 5001 получали, следуя "Общей последовательности синтеза А". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония;

подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 1171,8 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1171,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1170,5781; получено: 1170,5776.

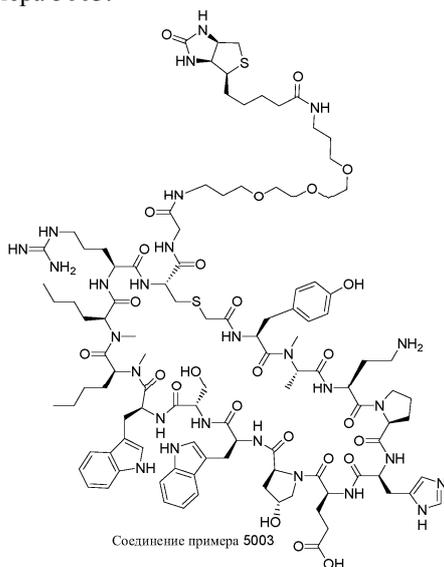
Получение соединения примера 5002.



Соединение примера 5002 получали, следуя "Общей последовательности синтеза А". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1128,8 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,57 мин; ESI-MS(-) m/z 1126,8 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1128,5345; получено: 1128,5349.

Получение соединения примера 5003.

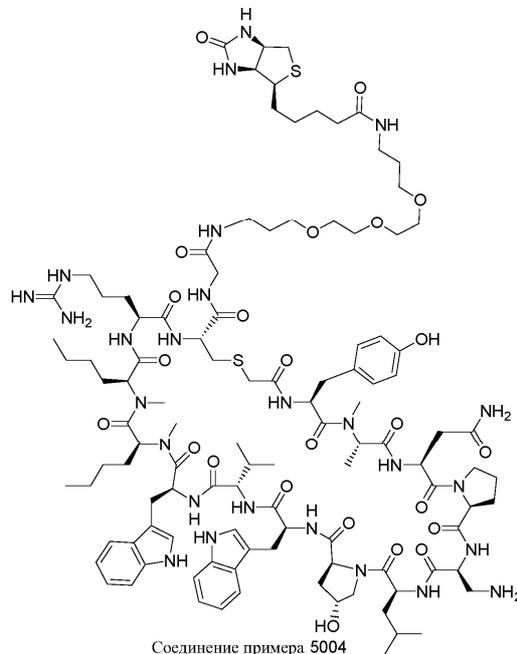


Соединение примера 5003 получали, следуя "Общей последовательности синтеза А". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 30-70% В в

течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 1172,4 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,55 мин; ESI-MS(+) m/z 1172,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1171,0847; получено: 1171,0862.

Получение соединения примера 5004.

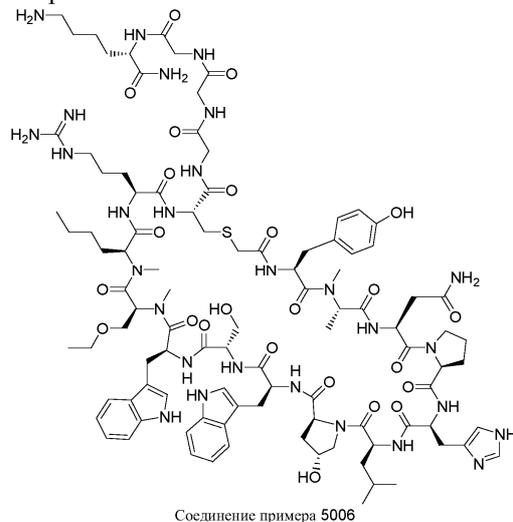


Соединение примера 5004 получали, следуя "Общей последовательности синтеза А". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 8,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа А: время удерживания=1,52 мин; ESI-MS(+) m/z 1151,2 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 1151,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1150,6078; получено: 1150,6096.

Получение соединения примера 5006.

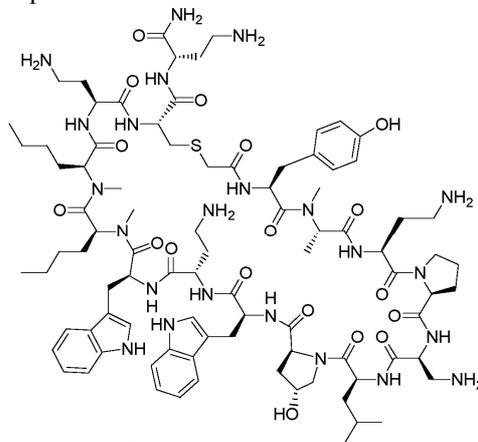


Соединение примера 5006 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, за-

тем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 26,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,3 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1077,5387; получено: 1077,5396.

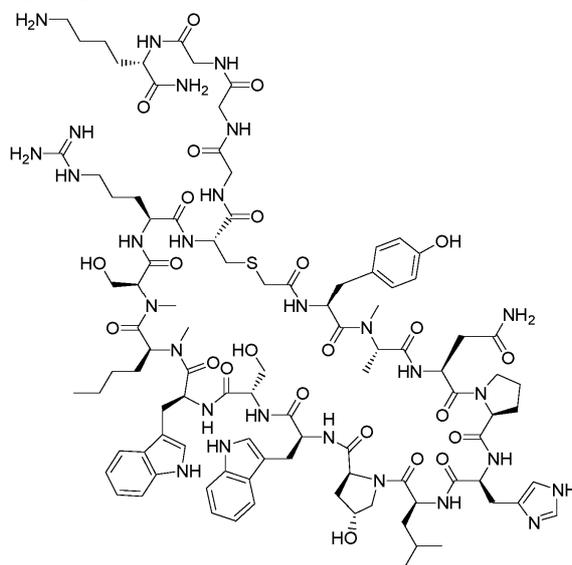
Получение соединения примера 5007.



Соединение примера 5007

Соединение примера 5007 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 36,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа А: время удерживания=1,10 мин; ESI-MS(+) m/z 923,7 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,29 мин; ESI-MS(+) m/z 923,7 (M+2H).

Получение соединения примера 5008.

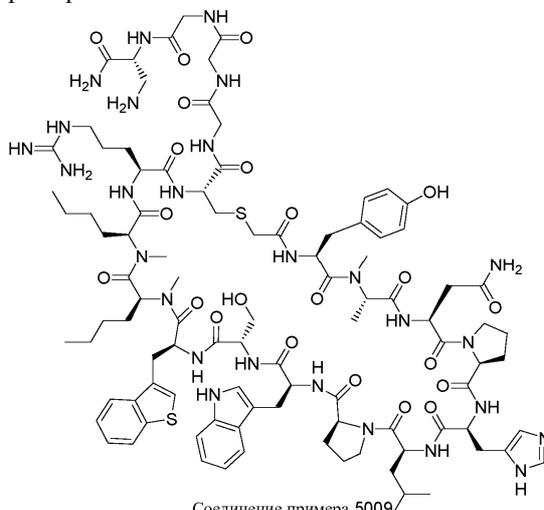


Соединение примера 5008

Соединение примера 5008 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В" в масштабе 0,600 ммоль. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 25-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие

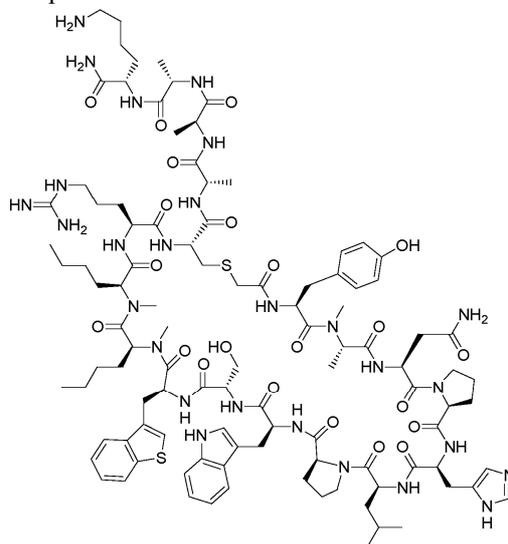
целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 49,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%; условие анализа А: время удерживания=1,15 мин; ESI-MS(+) m/z 1064,9 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,19 мин; ESI-MS(+) m/z 1064,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1063,5231; получено: 1063,5222.

Получение соединения примера 5009.



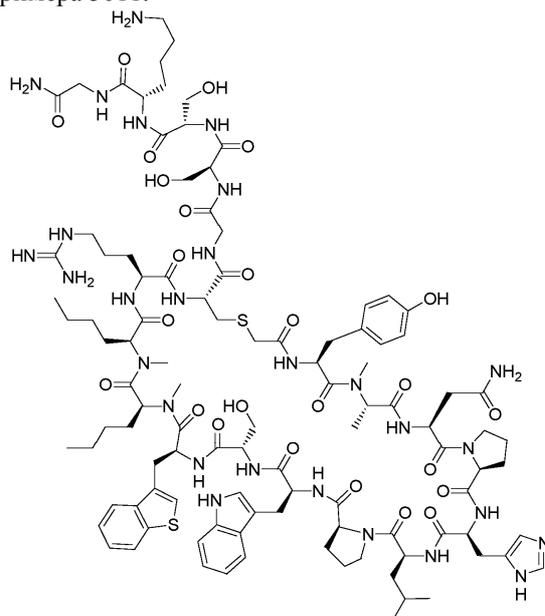
Соединение примера 5009 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%; условие анализа А: время удерживания=1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 1057,4 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1056,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1056,0087; получено: 1056,0069.

Получение соединения примера 5010.



Соединение примера 5010 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%; условие анализа А: время удерживания=1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 1098,7 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,76 мин; ESI-MS(-) m/z 1096,6 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1098,0557; получено: 1098,0554.

Получение соединения примера 5011.



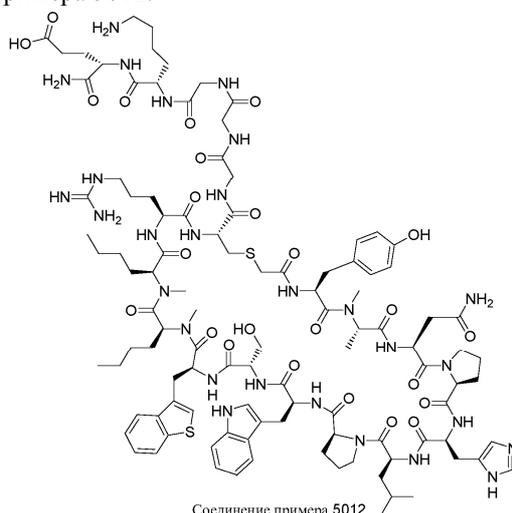
Соединение примера 5011

Соединение примера 5011 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,58 мин; ESI-MS(+) m/z 1136,7 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,75 мин;

ESI-MS(-) m/z 1134,3 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1135,5535; получено: 1135,5528.

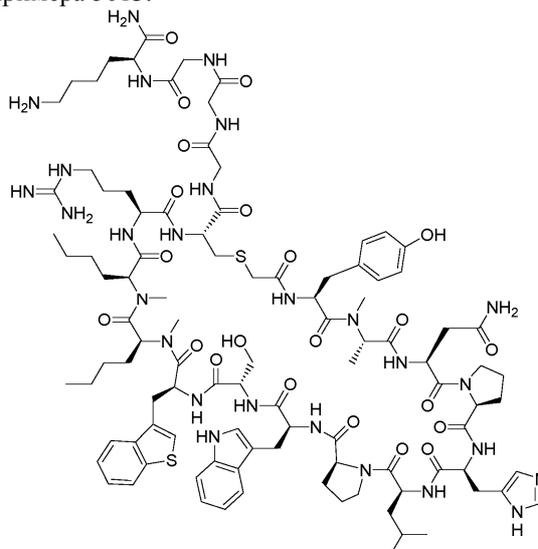
Получение соединения примера 5012.



Соединение примера 5012

Соединение примера 5012 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-95% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа А: время удерживания=1,59 мин; ESI-MS(-) m/z 1140,3 (M-2H). Условие анализа В: время удерживания=2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1142,4 (M+2H; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1141,5535; получено: 1141,5539.

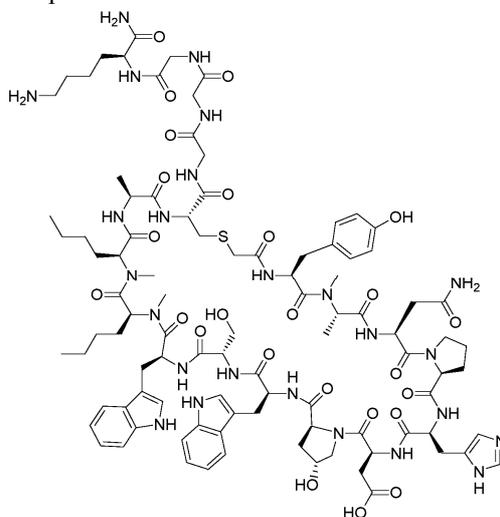
Получение соединения примера 5013.



Соединение примера 5013

Соединение примера 5013 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа А: время удерживания=1,57 мин; ESI-MS(-) m/z 1075,8 (M-2H); условие анализа В: время удерживания=2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 1077,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1077,0322; получено: 1077,0330.

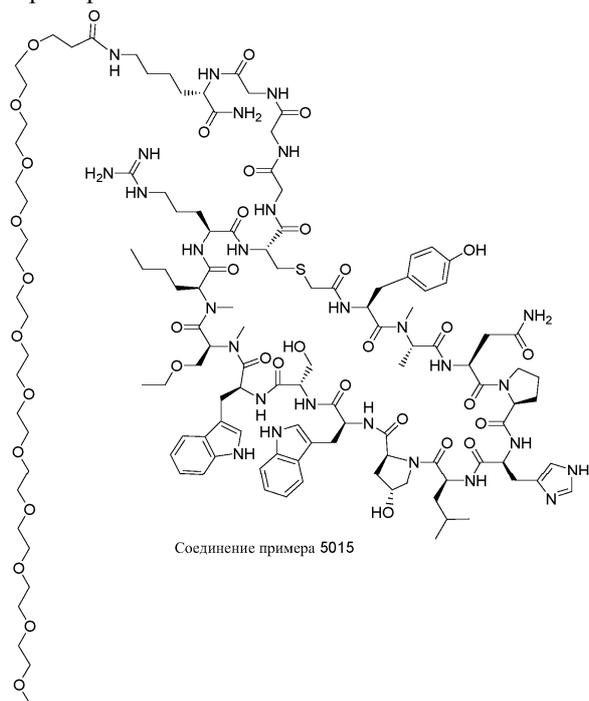
Получение соединения примера 5014.



Соединение примера 5014

Соединение примера 5014 получали, следуя "Общей последовательности синтеза В". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа А: время удерживания=1,36 мин; ESI-MS(+) m/z 1035,8 (M+2H). Условие анализа В: время удерживания=2,52 мин; ESI-MS(-) m/z 1033,7 (M-2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1034,9885; получено: 1034,9887.

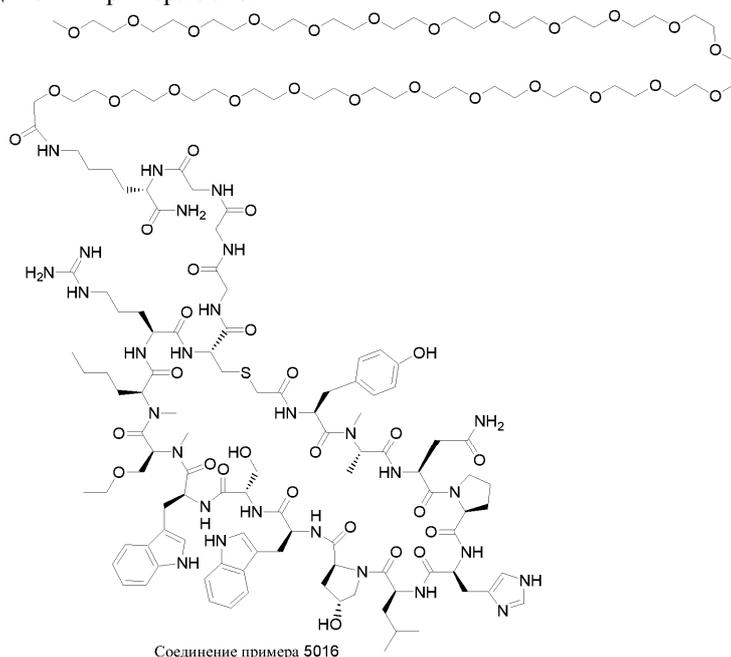
Получение соединения примера 5015.



Соединение примера 5015 получали следующим образом: в сосуд объемом 1 драм, заполненный соединением примера 5006 (5,8 мг, 2,7 мкмоль), добавляли сухой NMP. Смесь перемешивали до образования гомогенного раствора. К раствору добавляли DIPEA (0,025 мл, 0,143 ммоль), затем 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35-додекаоксаоктатриаконтан-38-оат (3,5 мг, 5,1 мкмоль). Сосуд размещали на шейкере со скоростью 500 грм на 30 мин. Реакцию гасили добавлением этаноламина (0,020 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,52 мин; ESI-MS(-) m/z 1361,4 (M-2H). Условие анализа В: время удерживания=2,61 мин; ESI-MS(-) m/z 1361,7 (M-2H).

Получение соединения примера 5016.

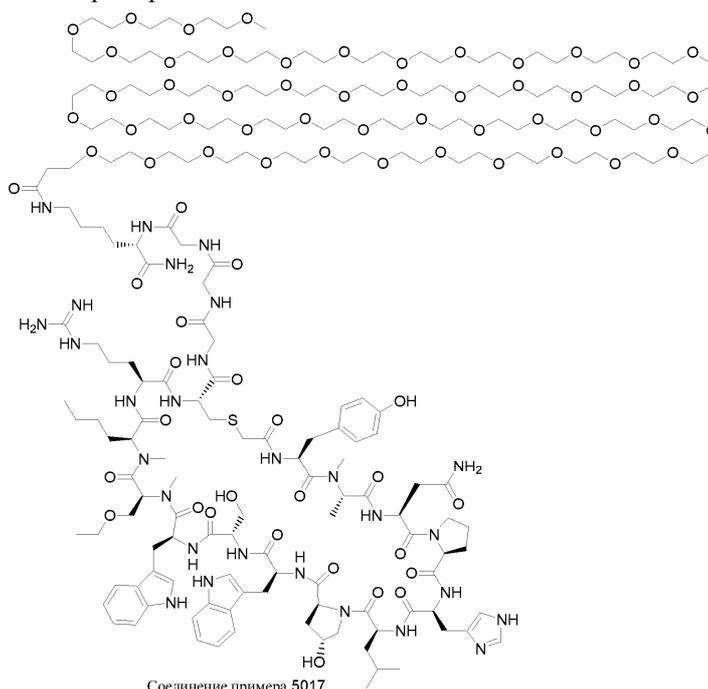


Соединение примера 5016 получали следующим образом: в сосуд объемом 1 драм, заполненный со-

единением примера 5006 (5,8 мг, 2,7 мкмоль), добавляли сухой NMP. Смесь перемешивали до образования гомогенного раствора. К раствору добавляли DIPEA (0,025 мл, 0,143 ммоль), затем 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71-тетракозаоксатетрагептаконтан-74-оат (3,27 мг, 2,69 мкмоль). Сосуд размещали на шейкере со скоростью 500 грт на 40 мин. Реакцию гасили добавлением этаноламина (0,020 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

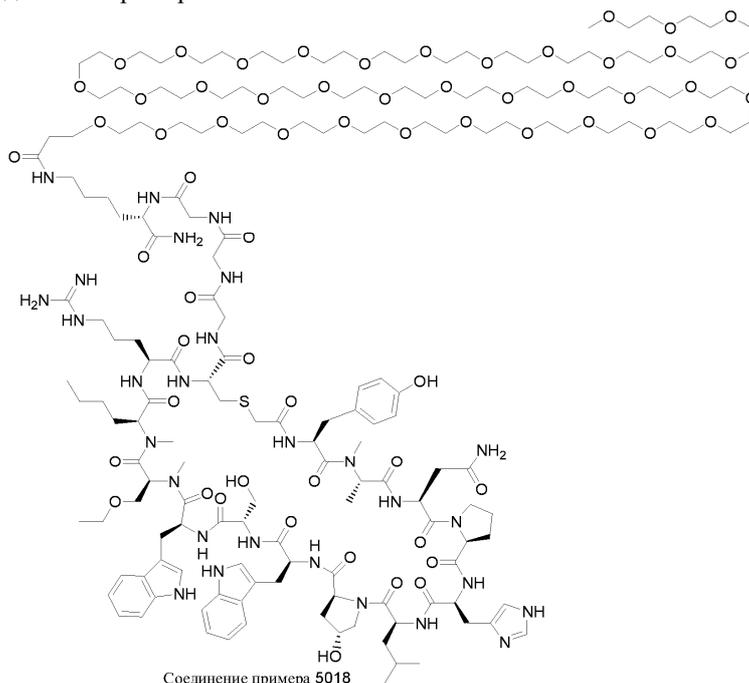
Условие анализа А: время удерживания=1,55 мин; ESI-MS(-) m/z 1625,4 (M-2H). Условие анализа В: время удерживания=2,67 мин; ESI-MS(-) m/z 1625,7 (M-2H).

Получение соединения примера 5017.



Соединение примера 5017 получали следующим образом: в сосуд объемом 1 драм, заполненный соединением примера 5006 (5,8 мг, 2,7 мкмоль) добавляли сухой NMP. Смесь перемешивали до образования гомогенного раствора. К раствору добавляли DIPEA (0,025 мл, 0,143 ммоль), затем 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110,113,116,119,122,125,128,131,134,137,140,143,146-нонатетракоктаоксанонатетракоктагектан-149-оат (6,2 мг, 2,7 мкмоль). Сосуд размещали на шейкере со скоростью 500 грт на 30 мин. Реакцию гасили добавлением этаноламина (0,020 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа А: время удерживания=1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 882,5 (M+5H; условие анализа В: время удерживания=2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 882,6 (M+5H).

Получение соединения примера 5018.



Соединение примера 5018 получали следующим образом: в сосуд объемом 1 драм, заполненный соединением примера 5006 (5,8 мг, 2,7 мкмоль) добавляли сухой NMP. Смесь перемешивали до образования гомогенного раствора. К раствору добавляли DIPEA (0,025 мл, 0,143 ммоль), затем 2,5-диоксопирролидин-1-ила 2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32,35,38,41,44,47,50,53,56,59,62,65,68,71,74,77,80,83,86,89,92,95,98,101,104,107,110-гептатриаконтаоксатридекагектан-113-оат (4,8 мг, 2,7 мкмоль). Сосуд размещали на шейкере со скоростью 500 rpm на 40 мин. Реакцию гасили добавлением этаноламина (0,020 мл). Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 50-90% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%; условие анализа A: время удерживания=1,63 мин; ESI-MS(-) m/z 1914,0 (M-2H). Условие анализа B: время удерживания=2,70 мин; ESI-MS(-) m/z 1912,7 (M-2H).

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Общие процедуры.

Синтез пептидов.

Макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению могут быть получены способами, известными в настоящей области техники, например, они могут быть синтезированы химическим путем, рекомбинантно в бесклеточной системе, рекомбинантно в пределах клетки или могут быть выделены из биологического источника. Химический синтез макроциклического пептида согласно настоящему изобретению может быть проведен с использованием различных известных в настоящей области способов, включающих в себя ступенчатый твердофазный синтез, полусинтез через конформационно-обусловленное повторное лигирование пептидных фрагментов, ферментативного лигирования клонированных или синтетических пептидных сегментов, а также химического лигирования. Предпочтительный способ синтеза описанных в настоящем документе макроциклических пептидов и их аналогов представляет собой химический синтез с использованием различных твердофазных методик, такие как методики, описанные в Chan, W.C. et al., eds., *Fmoc Solid Phase Synthesis*, Oxford University Press, Oxford (2000); Barany, G. et al., *The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology*, Vol. 2: "Special Methods in Peptide Synthesis,

Part A", p. 3-284, Gross, E. et al., eds., Academic Press, New York (1980) и в Stewart, J.M. et al., Solid-Phase Peptide Synthesis, 2nd Edition, Pierce Chemical Co., Rockford, IL (1984). Предпочтительная стратегия основана на использовании группы Fmoc (9-флуоренилметилоксикарбонил) для временной защиты α -аминогруппы в сочетании с использованием трет-бутильной группы для временной защиты боковых цепей аминокислот (см., например, Atherton, E. et al., "The Fluorenylmethoxycarbonyl Amino Protecting Group", in The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 9: "Special Methods in Peptide Synthesis, Part C", p. 1-38, Udenfriend, S. et al., eds., Academic Press, San Diego (1987).

Пептиды могут быть синтезированы поэтапно на нерастворимой полимерной подложке (также называемой "смолой"), начиная с С-конца пептида. Синтез начинается с присоединения С-концевой аминокислоты пептида к смоле посредством образования амидной или сложноэфирной связи. Это делает возможным высвобождение в конечном итоге полученного пептида в виде С-концевого амида или карбоновой кислоты соответственно.

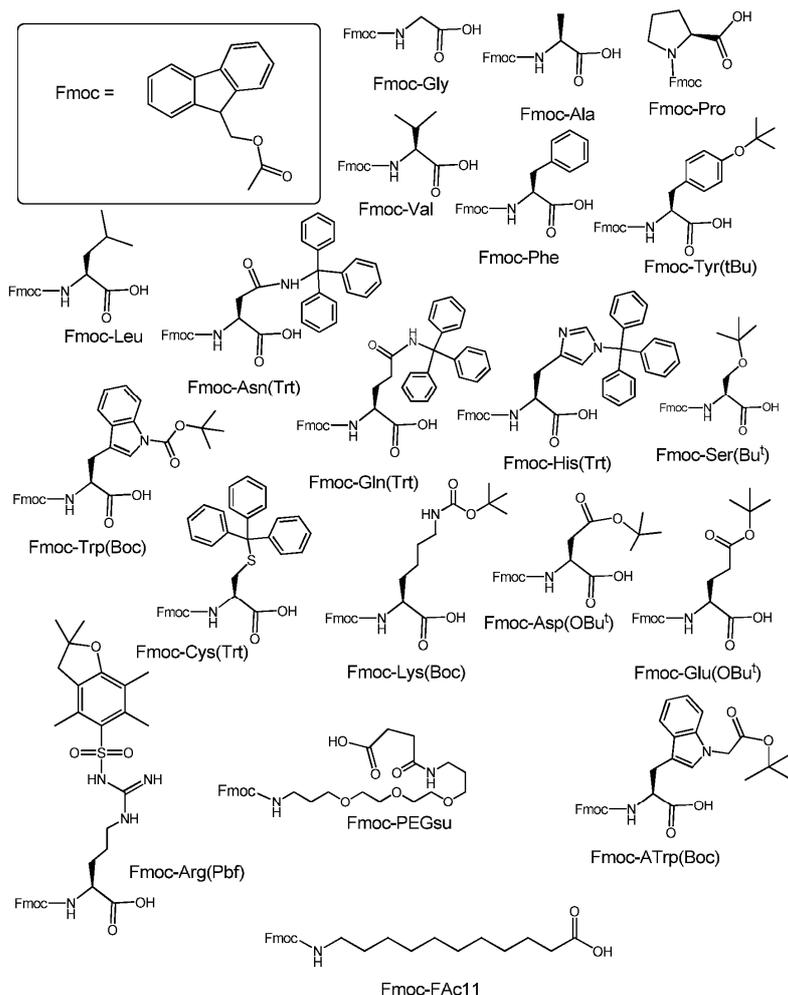
Требуется, чтобы С-концевая аминокислота и все другие используемые в синтезе аминокислоты содержали свои α -аминогруппы и функциональные боковые цепи (при наличии) защищенными различным образом так, чтобы α -амино-защитная группа могла быть селективно удалена в процессе синтеза. Присоединение аминокислоты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

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

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

Применимые Fmoc-производные аминокислот показаны далее.

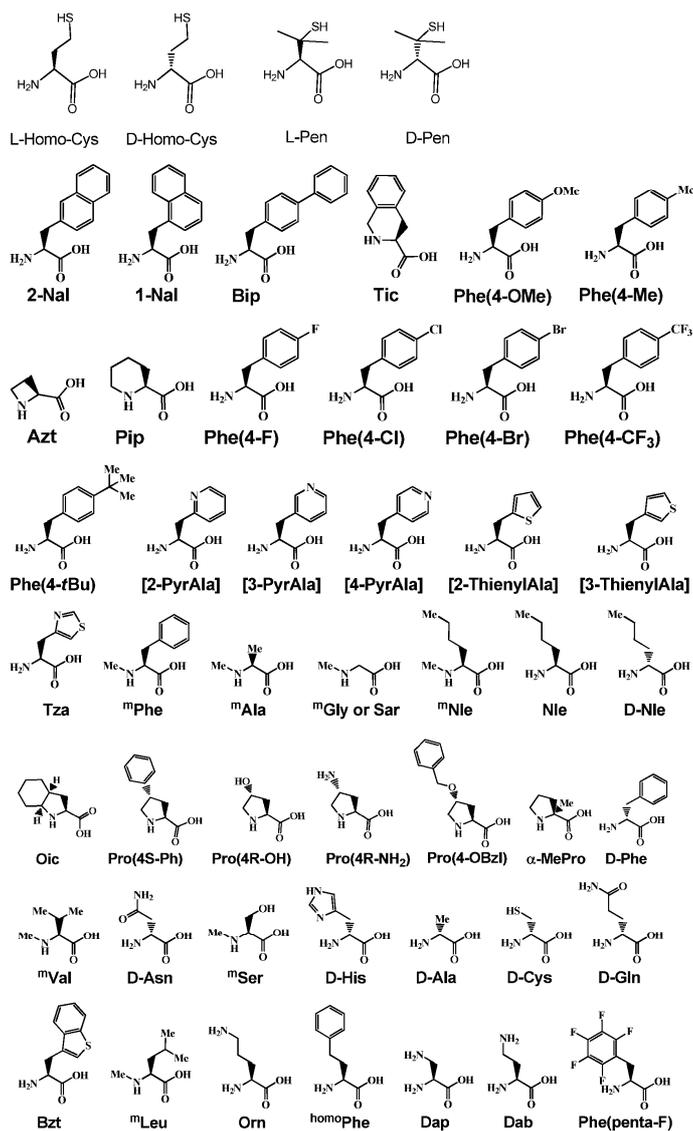
Примеры ортогонально защищенных аминокислот, используемых в твердофазном синтезе



Предшественники пептидил-смолы для соответствующих пептидов могут быть расщеплены и лишены защиты с использованием любой стандартной методики (см., например, King, D.S. et al., *Int. J. Peptide Protein Res.*, 36:255-266 (1990)). Целевой способ заключается в использовании в качестве акцепторов TFA в присутствии воды и TIS. Как правило, пептидил-смолу перемешивают в TPA/вода/TIS (94:3:3, объемное соотношение; 1 мл на 100 мг пептидил-смолы) в течение 2-6 ч при комнатной температуре. Отработанную смолу затем отфильтровывают, а TFA раствор концентрируют или сушат в условиях пониженного давления. Полученный неочищенный пептид либо осаждают, либо промывают Et₂O и повторно растворяют непосредственно в DMSO или 50% водном растворе уксусной кислоты для очистки методом препаративной HPLC.

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

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



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

Ph=фенил;
 Bn=бензил;
 i-Bu=изобутил;
 i-Pr=изопропил;
 Me=метил;
 Et=этил;
 Pr=n-пропил;
 Bu=n-бутил;
 t-Bu=трет-бутил;
 Trt=тритил;
 TMS=триметилсилил;
 TIS=триизопропилсилан;
 Et₂O=диэтиловый эфир;
 HOAc или AcOH=уксусная кислота;
 MeCN или AcCN=ацетонитрил;
 DMF=N,N-диметилформамид;
 EtOAc=этилацетат;
 THF=тетрагидрофуран;
 TFA=трифторуксусная кислота;
 TFE=α,α,α-трифторэтанол;
 Et₂NH=диэтиламин;
 NMM=N-метилморфолин;
 NMP=N-метилпирролидон;
 DCM=дихлорметан;

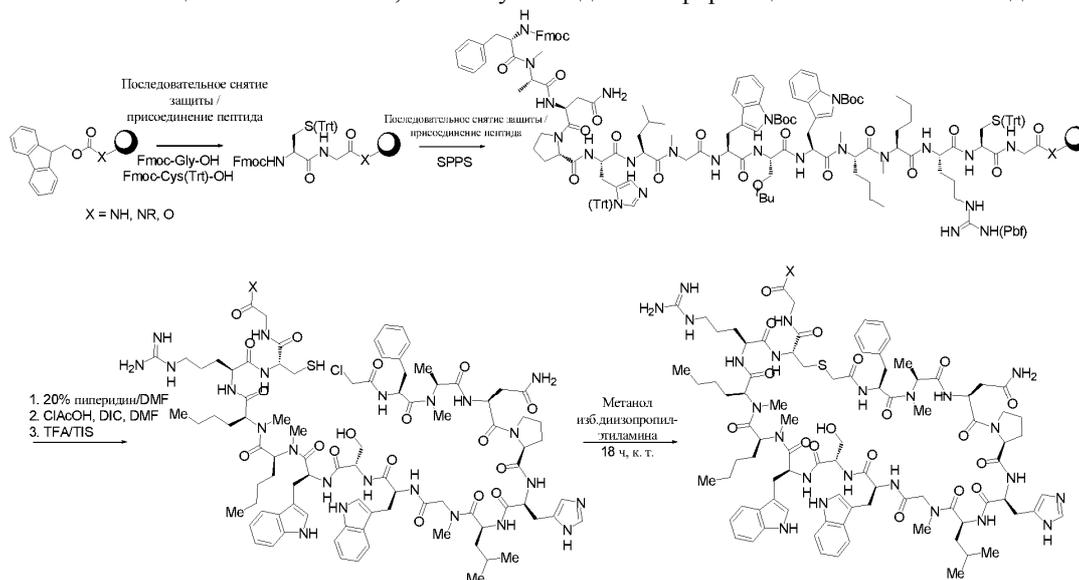
TEA=триэтиламин;
 с=секунда(ы);
 мин=минута(ы);
 ч=час(ы);
 л=литр;
 мл=миллилитр;
 мкл=микролитр;
 г=грамм(ы);
 мг=миллиграмм(ы);
 моль=моль(и);
 ммоль=миллимоль(и);
 мэкв.=миллиэквивалент;
 к.т.=комнатная температура;
 нас.=насыщенный;
 водн.=водный;
 т.пл.=температура плавления;
 реагент ВОР=бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония гексафторфосфат (реагент Кастро);
 реагент РуВОР=бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфония гексафторфосфат;
 НВТУ=2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат;
 НАТУ=О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат;
 НСТУ=2-(6-хлор-1-Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния гексафторфосфат;
 ТЗР=2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триокса трифосфоринан-2,4,6-триоксид;
 DMAP=4-(диметиламино)пиридин;
 DIEA=диизопропилэтиламин;
 Fmoc или Fmoc=флуоренилметилоксикарбонил;
 Boc или Boc=трет-бутилоксикарбонил;
 НОВТ или НОВТ·Н₂О=1-гидроксибензотриазолгидрат;
 Cl-НОВТ=6-хлорбензотриазол;
 НОАТ=1-гидрокси-7-азабензотриазол;
 HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография;
 LC/MS=высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия;
 MS=масс-спектрометрия;
 ЯМР=ядерный магнитный резонанс;
 п/к=подкожный;
 в/б=внутрибрюшинный.

Примеры

Пример 1. Твердофазный синтез пептидов и циклизация пептидов.

Для синтеза макроциклических пептидов, приведенных в таблицах, использовали описанные в этом примере методики, полностью или частично, где это отмечено.

Схема 1 - общий способ синтеза, используемый для тиоэфирно-циклизованных пептидов



Общая методика твердофазного синтеза пептидов и макроциклизации.

На синтезаторе пептидов Symphony (Protein Technology Inc., Tucson, AZ), синтезаторе пептидов Prelude (Protein Technology Inc., Tucson, AZ) или Liberty (CEM Matthews, NC), амидной смоле Sieber (0,71 ммоль/г, 0,100 ммоль, 141 мг) давали набухнуть в DMF (7 мл×4 мин), и перемешивали ее слабым потоком N₂ каждые 30 с. Растворитель сливали, и использовали следующий способ присоединения первой аминокислоты: Fmoc-группу удаляли со связанного со смолой структурного элемента путем двукратной промывки смолы 20% раствором пиперидина в DMF (5 мл и 2,5 мин на промывку), и перемешивания слабым потоком N₂ каждые 30 с. Смолу трижды промывали DMF (5-8 мл и 1,5 мин на каждую промывку). Затем, добавляли 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)аминоуксусную кислоту (0,2 М раствор в DMF, 0,5 ммоль), а затем активатор присоединения (т.е. HATU (Chem-Impex Int'l, 0,4 М раствор в DMF, 1,25 мл, 0,5 ммоль)) и основание (т.е. N-метилморфолин (Aldrich, 0,8 М в DMF, 1,25 мл, 1 ммоль)). Реакционную смесь перемешивали слабым потоком азота в течение 1 ч. Реагенты сливали из реакционного сосуда, и трижды промывали смолу DMF (5 мл×1,5 мин). Следует отметить, что типичные реагенты для Liberty CEM являлись следующими: HCTU (0,45 М в DMF) в качестве активатора присоединения, DIEA (2 М в NMP) в качестве основания и 5% пиперазин в DMF с 0,1 М HOBT в качестве раствора для удаления защиты.

Затем, полученный связанный со смолой Fmoc-защищенный дипептид последовательно подвергался удалению защиты и присоединению третьей аминокислоты и т.д. в повторяющейся манере с получением целевого связанного со смолой продукта.

Анализ методом LC/MS проводили на пептидной аликвоте, которую отщепляли от смолы (аналитическое количество обрабатывали раствором TFA/TIS (96:4) (0,2 мл) при комнатной температуре). После подтверждения целевой линейной последовательности Fmoc-группу удаляли с N-конца путем двукратной промывки смолы 20% раствором пиперидина в DMF (5 мл и 2,5 мин на промывку) и перемешивания суспензии на вортексе. Смолу промывали DMF (2×5 мл). К пептидил-смоле последовательно добавляли 2-хлоруксусную кислоту (0,6 ммоль, 57 мг), DMF (5,26 мл) и DIC (0,6 ммоль, 93 мкл). Новую суспензию перемешивали на вортексе в течение 1-2 суток, после чего пептидил-смолу промывали DMF (1×5 мл×1 мин) и DCM (3×DCM×1 мин).

С пептида удаляли защиту и отщепляли его от смолы путем обработки раствором TFA/TIS (96:4) (10 мл) в течение 1 ч. Смолу удаляли путем фильтрования, промывали коктейлем для расщепления (2×1 мл), добавляли объединенные фильтраты в Et₂O (10-15 мл), и охлаждали раствор при 0°C для индукции осаждения пептида из раствора. Суспензию центрифугировали для осаждения твердых частиц, и сливали супернатант. Добавляли свежий Et₂O (25 мл), и трижды повторяли процесс промывки твердых веществ. К влажным твердым веществам добавляли 0,1 М раствор NH₄HCO₃ в ацетонитриле (от 1/1 до 3/1 (об./об.), pH 8,6) или 6 М гуанидин-HCl в 100 мМ NaH₂PO₄ (pH 8,4). Раствор перемешивали в течение 1-2 суток и проводили мониторинг методом LC/MS. Реакционный раствор очищали методом препаративной HPLC с получением целевого продукта.

Общие методики анализа и способы синтеза.

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Общие методики.

Способ A Symphony X.

Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Symphony X (Protein Technologies). Все методики выполняли в полипропиленовой пробирке объемом 10 мл, снабженной нижней фриттой. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Symphony X как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. "Периодическое перемешивание" описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 с и происходит каждые 30 с. Растворы хлорацетилхлорида в DMF использовали в течение 24 ч после приготовления. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Растворы HATU использовали в течение 5 суток после приготовления. DMF=диметилформамид; HATU=1-[бис-(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат; DIPEA=диизопропилэтиламин; смола Rink=(2,4-

диметоксифенил)(4-алкоксифенил)метанамин, где "4-алкокси" описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Rink (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,56 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Нур(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Тур(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Методики "Способа А Symphony X" описывают эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Этот масштаб соответствует приблизительно 178 мг описанной выше смолы Rink-Merrifield. Все методики могут быть выполнены в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже "Методику двухэтапного присоединения". Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида", конкретизированной ниже.

Осуществление процесса А набухания смолы.

В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для проведения твердофазной реакции добавляли смолу Merrifield:Rink (178 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего периодически перемешивали смесь в течение 10 мин, а затем сливали растворитель через фритту.

Методика А одноэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Методика А двухэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим

образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Способ Symphony остановки N-концевой аминокислоты.

В полипропиленовый сосуд объемом 10 мл для проведения твердофазной реакции добавляли смолу Merrifield:Rink (178 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали растворитель через фритту.

В реакционный сосуд, содержащий смолу Rink с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно промывали пять раз следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DCM (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу помещали под струю азота на 15 мин.

Методика А присоединения хлорацетилхлорида.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,4 М в DMF, 4,0 мл, 16 экв.), затем хлорацетилхлорид (0,8 М в DMF, 1,50 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 30 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу помещали под струю N_2 на 15 мин.

Методика А присоединения хлоруксусной кислоты.

В реакционный сосуд, содержащий смолу с предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли хлоруксусную кислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу сушили

в течение 5 мин.

Способ А полного снятия защиты.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа А полного снятия защиты" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством связанного со смолой линкера Rink. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. "Раствор для снятия защиты" получали путем объединения в стеклянном флаконе объемом 40 мл трифторуксусной кислоты (22 мл), фенола (1,325 г), воды (1,25 мл) и триизопропилсилана (0,5 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный флакон объемом 4 мл. Во флакон добавляли "раствор для снятия защиты" (2,0 мл). Смесь энергично перемешивали на шейкере (1000 об/мин в течение 1 мин, затем 500 об/мин в течение 90 мин). Смесь фильтровали через 10 мл полипропиленовую пробирку с нижней фриттой, что позволяло добавление по каплям в 24 мл пробирку, содержащую 15 мл диэтилового эфира, что приводило к белому осадку. Твердые вещества (смолу) в пробирке один раз экстрагировали "раствором для снятия защиты" (1,0 мл), что позволяло добавление по каплям к эфиру. Смесь центрифугировали в течение 7 мин, а затем сливали раствор с твердых веществ и удаляли. Твердые вещества суспендировали в Et₂O (20 мл); а затем центрифугировали смесь в течение 5 мин; и сливали раствор с твердых веществ и удаляли. В завершение, твердые вещества суспендировали в Et₂O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 5 мин; и сливали раствор с твердых веществ и удаляли с получением неочищенного пептида в виде твердого вещества от белого до грязно-белого цвета.

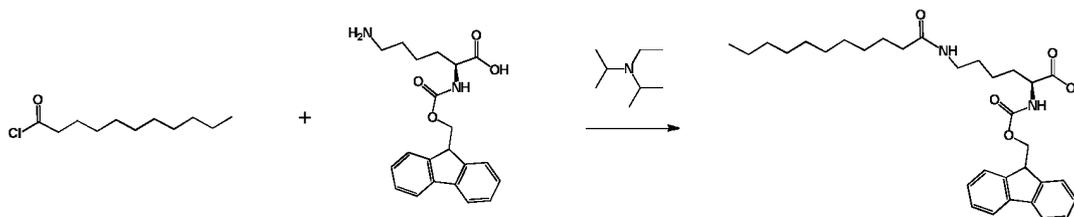
Способ А циклизации.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа А циклизации" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством линкера Rink, связанного со смолой, которую использовали для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в метаноле (10 мл), а затем осторожно доводили раствор до pH 9,0-11 с применением N,N-диизопропиламина. Затем раствор оставляли перемешиваться в течение 18-24 ч. Реакционный раствор концентрировали, а затем растворяли остаток в MeOH. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

Условия А проведения анализа:

колонка: X-Bridge C18, 2,0×50 мм, частицы размером 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 8 мин, затем выдерживание в течение 1,0 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

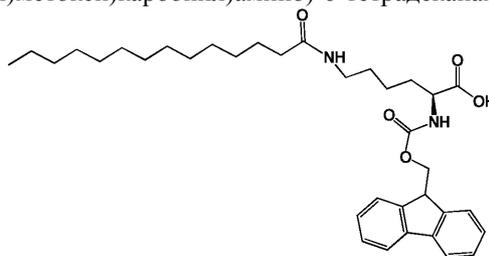
Получение (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-ундеканамидогексановой кислоты.



В круглодонную колбу, заполненную (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-аминогексановой кислотой (2,5 г, 6,79 ммоль), ундеканойлхлоридом (1,647 мл, 7,46 ммоль) и дихлорметаном (27 мл), добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,56 мл, 20,36 ммоль). Исходная суспензия сразу становилась желтой, а затем прозрачной. Через 10 мин твердое вещество начинало осаждаться. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляли 20 мл дихлорметана и выливали в насыщенный раствор хлорида аммония. Слои разделяли и водный слой промывали 20% раствором метанола/хлороформа. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением липкого желтого твердого вещества. Полученный в результате остаток подвергали методу хроматографии на силикагеле (0-5% градиент метанол/дихлорметан) с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-ундеканамидогексановой кислоты (2,81 г, 5,24 ммоль, выход 77%) в виде желтой пены.

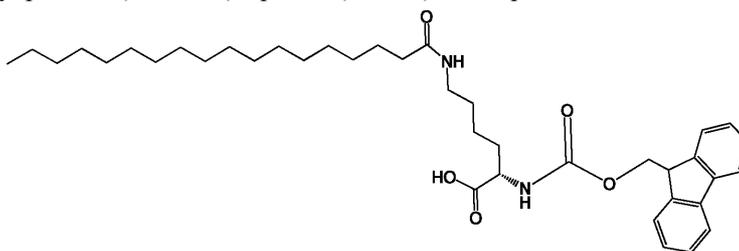
¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.80-7.71 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.39 (t, J=7.0 Гц, 2H), 7.34-7.27 (m, 2H), 4.49-4.29 (m, 2H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.24 (br. s., 1H), 2.35 (t, J=7.5 Гц, 1H), 2.29-2.06 (m, 2H), 1.89 (br. s., 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.72-1.63 (m, 1H), 1.62-1.46 (m, 4H), 1.39-1.14 (m, 18H), 0.92-0.86 (m, 3H).

(S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-тетрадеканамидогексановая кислота



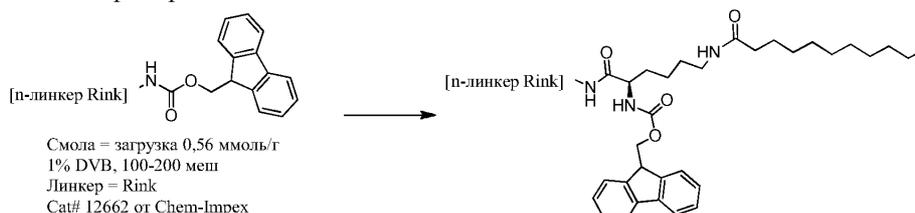
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.88 (dd, J=7.2, 4.1 Гц, 2H), 7.77-7.69 (m, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 4.29-4.17 (m, 2H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.10 (q, J=7.4 Гц, 1H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.01 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.46 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.34 (dd, J=13.1, 5.0 Гц, 3H), 1.24-1.20 (m, 22H), 0.86-0.82 (m, 3H).

(S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-стеарамидогексановая кислота



¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7.92-7.84 (m, 2H), 7.72 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.44-7.36 (m, 2H), 7.36-7.26 (m, 2H), 4.35-4.22 (m, 2H), 4.20 (d, J=7.5 Гц, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.00 (br. s., 2H), 2.17 (t, J=7.4 Гц, 1H), 2.09-1.91 (m, 1H), 1.69 (d, J=6.8 Гц, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.34 (dd, J=13.1, 5.0 Гц, 2H), 1.24-1.19 (m, 30H), 0.87-0.82 (m, 3H).

Получение модифицированной смолы Rink A.



20 мл сцинтилляционный сосуд заполняли смолой Merrifield:Rink (загрузка 0,56 ммоль/г) (1,0 г, 0,560 ммоль). Смола набухала в 5 мл DMF в течение 10 мин. Добавляли раствор 8 мл раствора 20:80 пиперидин:DMF и полученную в результате суспензию встряхивали на мини-шейкере в течение 2 ч. Смолу выделяли переносом содержимого сосуда в полипропиленовую реакционную пробирку объемом 10 мл и фильтровали вакуумной фильтрацией. Смолу промывали 30 мл DMF, а затем 30 мл дихлорметана и в заключение 5 мл диэтиловым эфиром. Смолу переносили в сосуд объемом 20 мл. В содержащий смолу сосуд добавляли 5 мл DMF для набухания смолы. Через 10 мин добавляли (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-ундеканамидогексановую кислоту (0,601 г, 1,120 ммоль), 0,2 М 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат (V) в DMF (5,60 мл, 1,120 ммоль) и 0,4 М N-этил-N-изопропилпропан-2-амин в DMF (5,60 мл, 2,240 ммоль). Сосуд встряхивали всю ночь на мини-шейкере. Смолу выделяли переносом содержимого сосуда в полипропиленовую реакционную пробирку объемом 10 мл и фильтровали вакуумной фильтрацией. Смолу промывали 50 мл DMF, 50 мл дихлорметана и 10 мл диэтилового эфира. Полученную в результате смолу сушили в вакууме и использовали в виде загрузки 0,56 ммоль/г.

Получение модифицированной смолы Rink B.

Модифицированную смолу Rink B получали идентичным способом для модифицированной смолы Rink A.

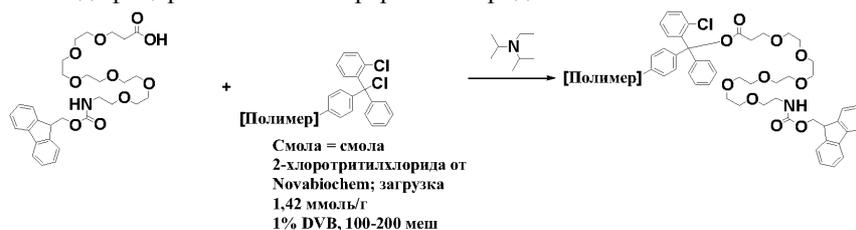
Получение модифицированной смолы Rink C.

Модифицированную смолу Rink C получали идентичным способом для модифицированной смолы Rink A, с одним исключением, что N-Fmoc-N Пальмитоил-L Лизин закупили у Chem-Impex International.

Получение модифицированной смолы Rink D.

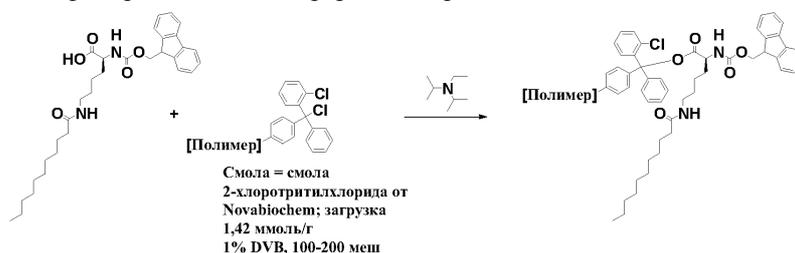
Модифицированную смолу Rink D получали идентичным способом для модифицированной смолы Rink A.

Получение А модифицированного 2-хлортритилхлорида.



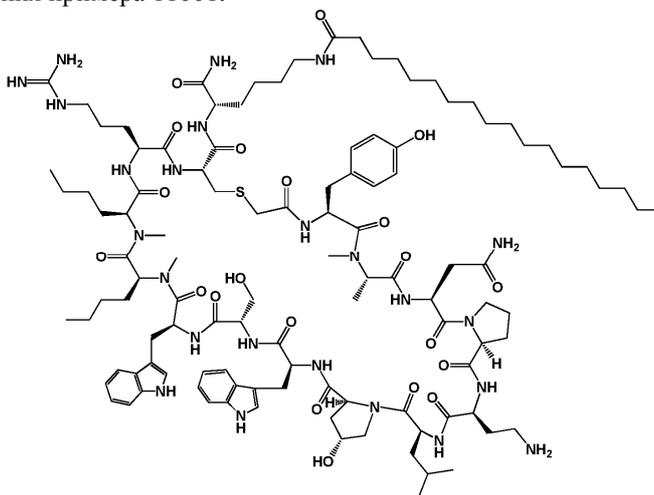
В сосуд объемом 40 мл добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (загрузка 1,42 ммоль/г) (1,985 г, 2,78 ммоль). Смола набухала в 15 мл дихлорметана в течение 10 мин. Добавляли раствор (0,5 г, 0,869 ммоль) Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановой кислоты в 2 мл дихлорметана, а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,986 мл, 5,65 ммоль) и смесь встряхивали всю ночь при к.т. на мини-шейкере. Через 20 ч смесь разбавляли 2 мл метанола и встряхивали в течение 2 ч для гашения любой непрореагировавшей смолы хлортритила. Смолу фильтровали в вакууме в полипропиленовой реакционной пробирке и промывали 100 мл DMF, 100 мл дихлорметаном и в заключение 10 мл диэтиловым эфиром. Смолу сушили на воздухе и использовали с предполагаемой загрузкой 0,44 ммоль/г.

Получение В модифицированного 2-хлортритилхлорида.



В сосуд объемом 40 мл добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (загрузка 1,42 ммоль/г) (2,129 г, 2,98 ммоль). Смола набухала в 15 мл дихлорметана в течение 10 мин. Добавляли раствор (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-ундеканамидогексановой кислоты (0,5 г, 0,932 ммоль) в 2 мл дихлорметана, а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,06 мл, 6,06 ммоль) и смесь встряхивали всю ночь при комнатной температуре на мини-шейкере. Через 20 ч смесь разбавляли 2 мл метанола и встряхивали в течение 2 ч для гашения любой непрореагировавшей смолы хлортритила. Смолу фильтровали в вакууме в полипропиленовой реакционной пробирке и промывали 100 мл DMF, 100 мл дихлорметана и в заключение 10 мл диэтиловым эфиром. Смолу сушили на воздухе и использовали с предполагаемой загрузкой 0,44 ммоль/г.

Получение соединения примера 11001.



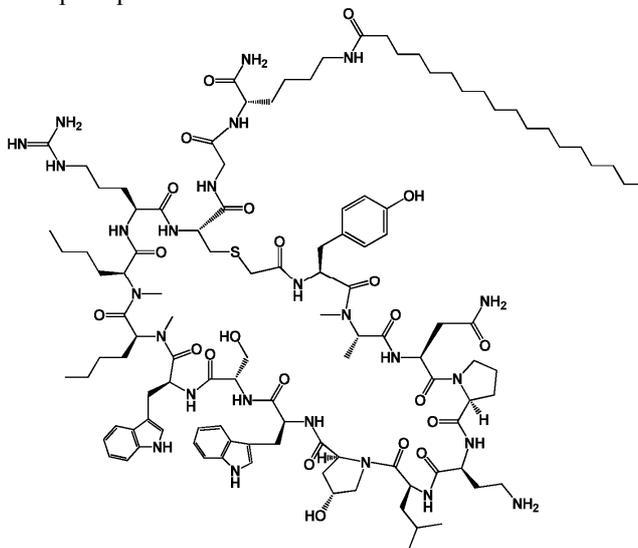
Соединение примера 11001 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink D использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фрак-

ции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=7,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1105,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1105,6498 (M+2H); получено: 1105,6494 (M+2H).

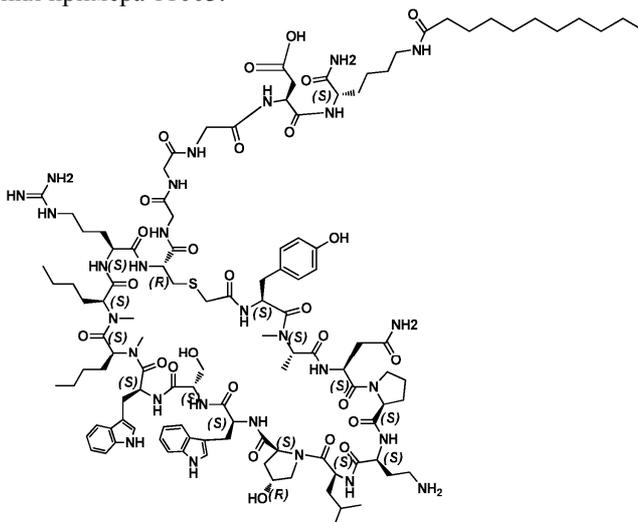
Получение соединения примера 11002.



Соединение примера 11002 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=7,10 мин; ESI-MS(+) m/z 1133,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1133,1543 (M+2H); получено: 1133,1496 (M+2H).

Получение соединения примера 11003.

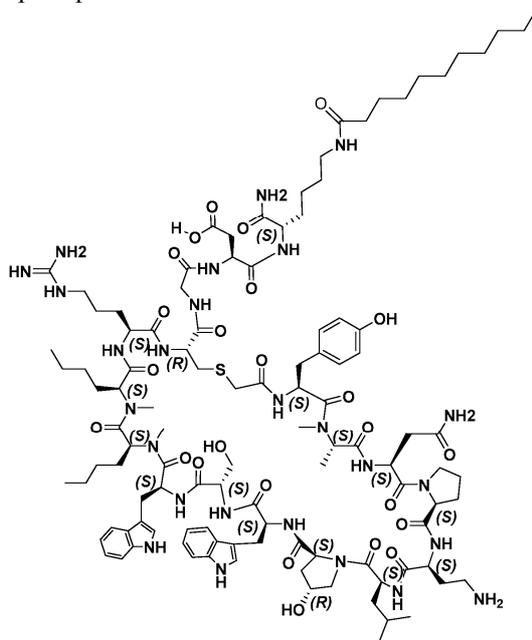


Соединение примера 11003 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink A использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка:

Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1200,4 (M+2H).

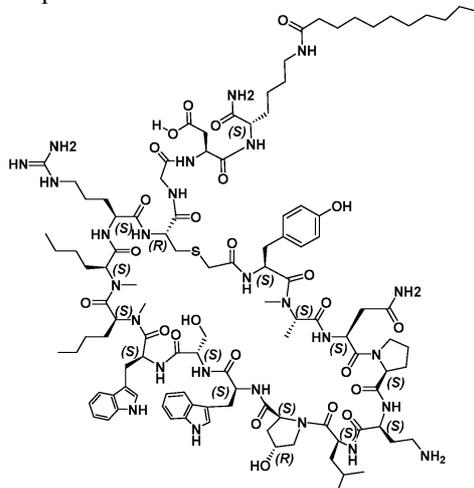
Получение соединения примера 11004.



Соединение примера 11004 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,73 мин; ESI-MS(+) m/z 1171,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1171,1299 (M+2H); получено: 1171,1302 (M+2H).

Получение соединения примера 11005.

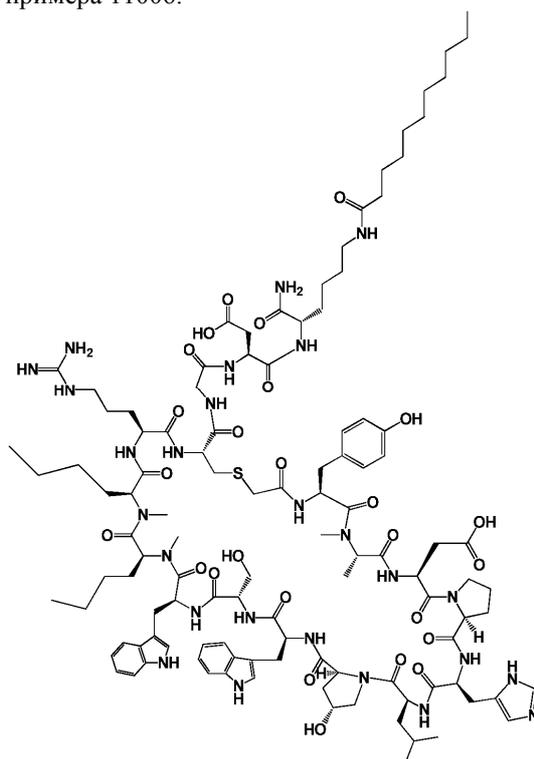


Соединение примера 11005 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,78 мин; ESI-MS(+) m/z 1142,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1142,6192 (M+2H); получено: 1142,6193 (M+2H).

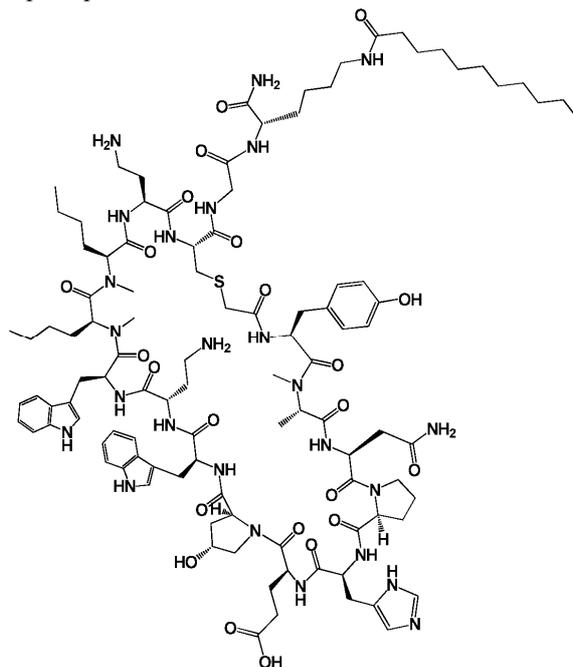
Получение соединения примера 11006.



Соединение примера 11006 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1161,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1161,6088 (M+2H); получено: 1161,6075 (M+2H).

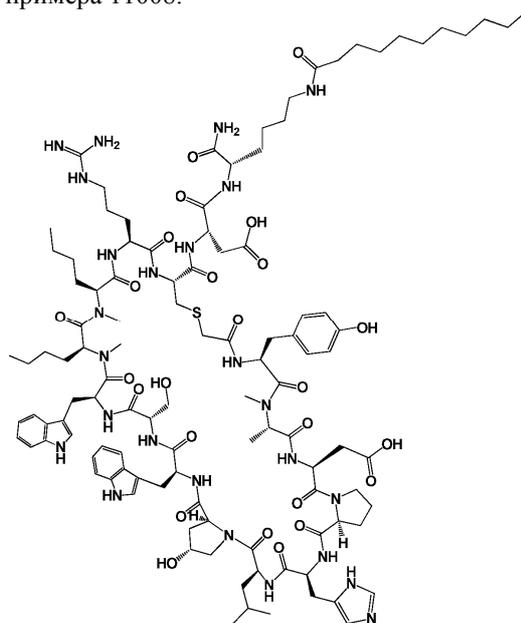
Получение соединения примера 11007.



Соединение примера 11007 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,64 мин; ESI-MS(+) m/z 1191,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1090,0797 (M+2H); получено: 1090,0779 (M+2H).

Получение соединения примера 11008.

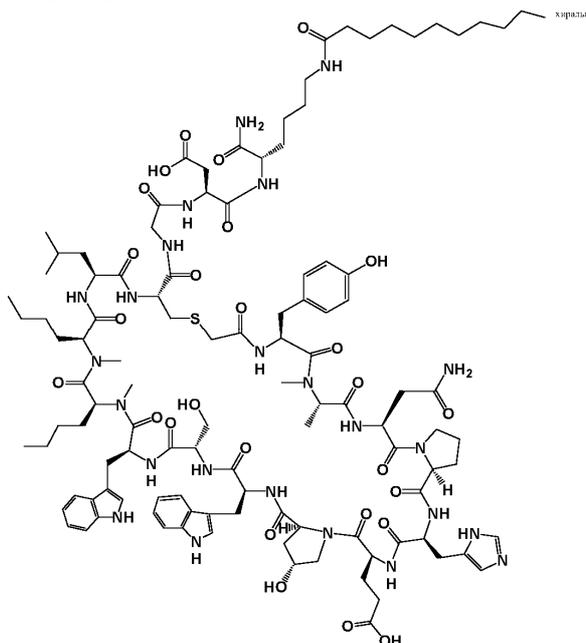


Соединение примера 11008 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,55 мин; ESI-MS(+) m/z 1133,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1133,0981 (M+2H); получено: 1133,0950 (M+2H).

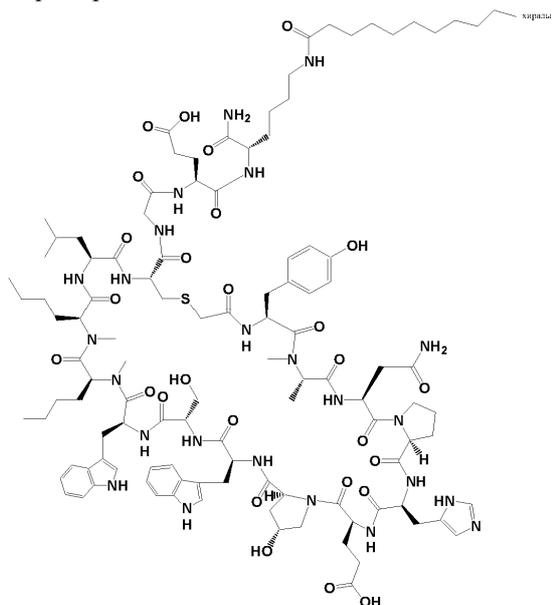
Получение соединения примера 11009.



Соединение примера 11009 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1147,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1147,5875 (M+2H); получено: 1147,5867 (M+2H).

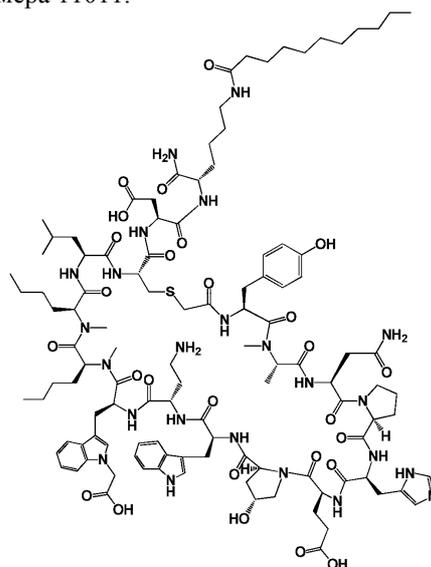
Получение соединения примера 11010.



Соединение примера 11010 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1154,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1154,5954 (M+2H); получено: 1154,9533 (M+2H).

Получение соединения примера 11011.

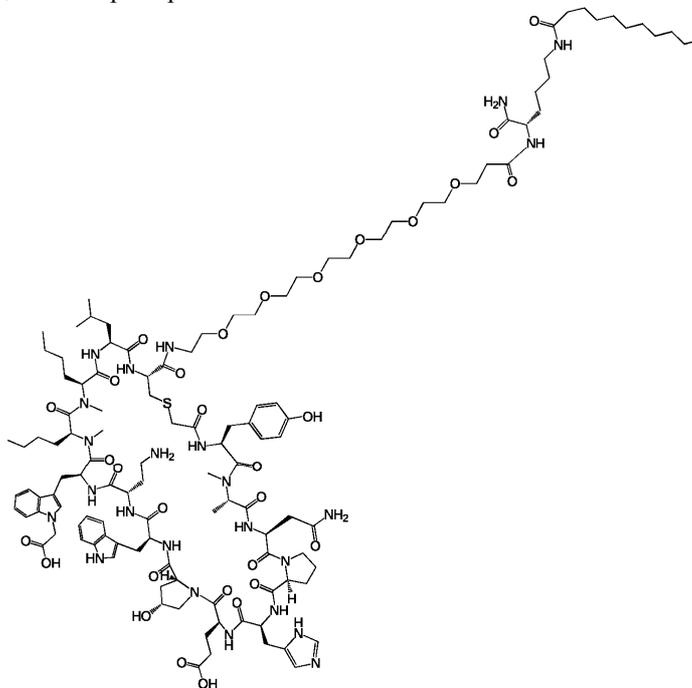


Соединение примера 11011 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка:

Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,37 мин; ESI-MS(+) m/z 1154,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1154,5954 (M+2H); получено: 1154,5941 (M+2H).

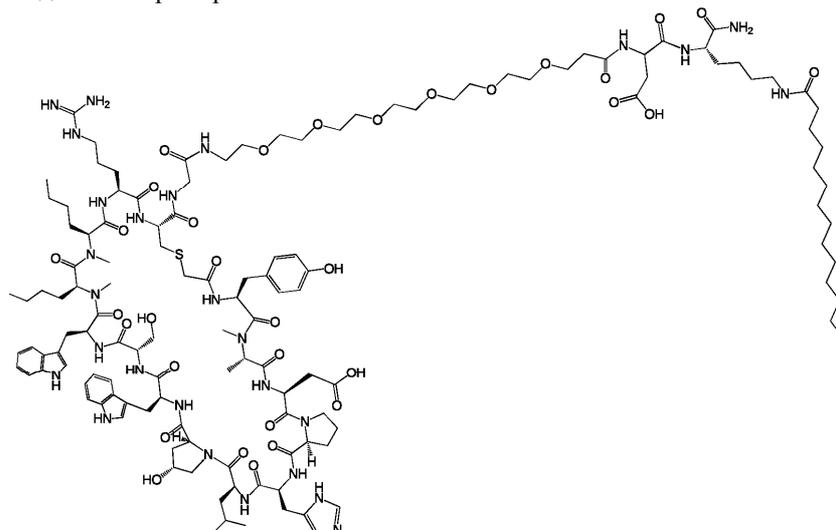
Получение соединения примера 11012.



Соединение примера 11012 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink А использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,68 мин; ESI-MS(+) m/z 1265,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1264,6791 (M+2H); получено: 1264,6764 (M+2H).

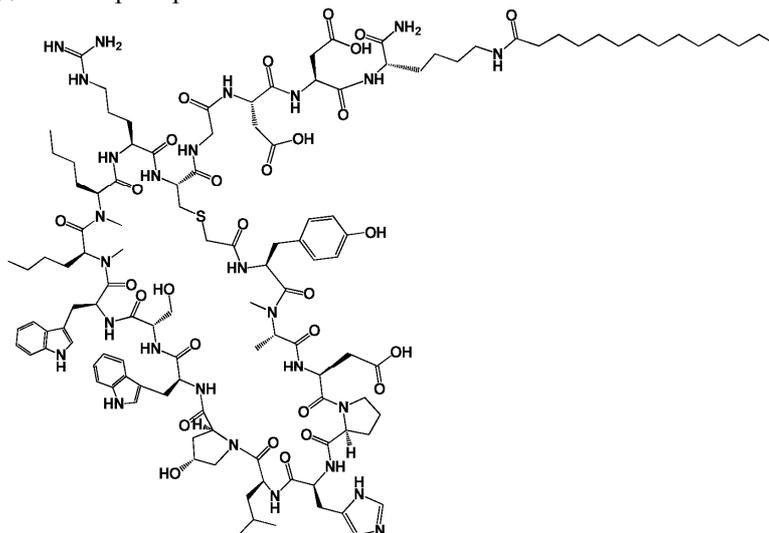
Получение соединения примера 11013.



Соединение примера 11013 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink В использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 1351,2 (M+2H).

Получение соединения примера 11014.

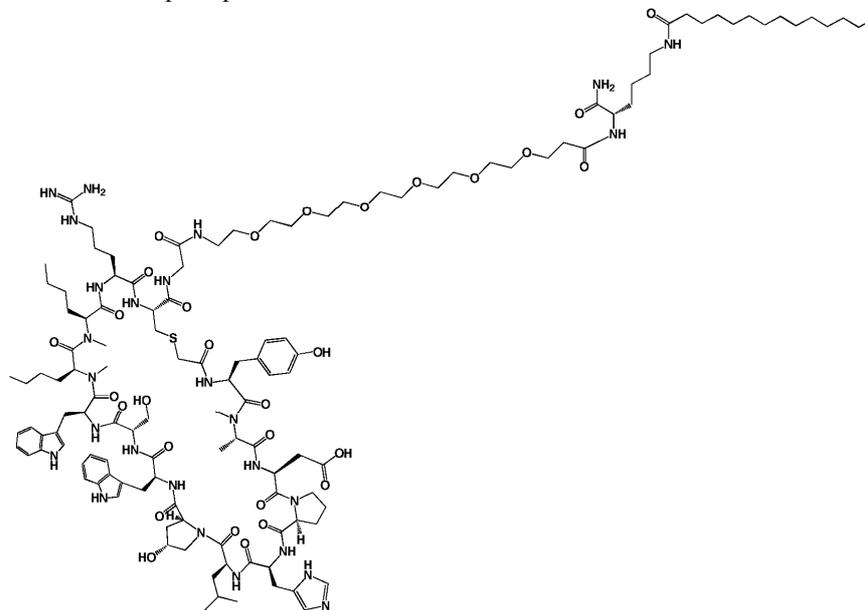


Соединение примера 11014 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ

ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,97 мин; ESI-MS(+) m/z 1241,1 (M+2H).

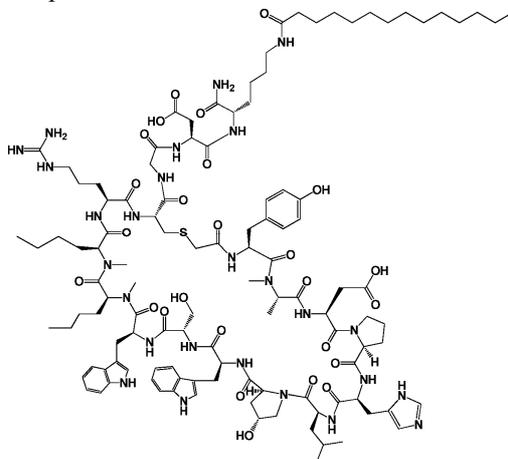
Получение соединения примера 11015.



Соединение примера 11015 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink В использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,44 мин; ESI-MS(+) m/z 1292,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1292,7160 (M+2H). Получено: 1292,7148 (M+2H).

Получение соединения примера 11016.

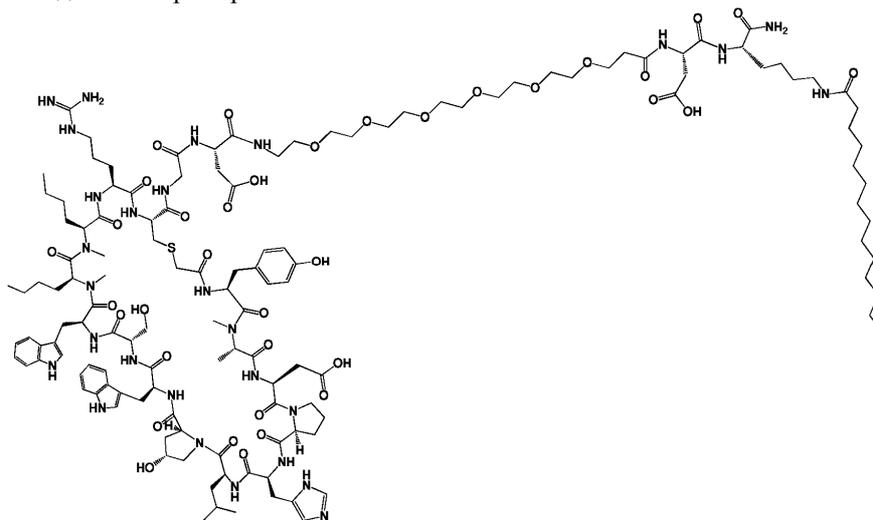


Соединение примера 11016 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,27 мин; ESI-MS(+) m/z 1182,7 (M+2H).

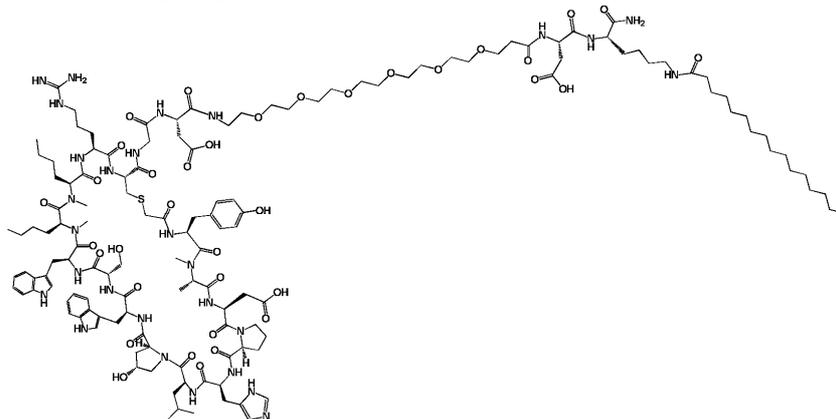
Получение соединения примера 11017.



Соединение примера 11017 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink В использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1408,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1407,7431 (M+2H); получено: 1407,7430 (M+2H).

Получение соединения примера 11018.

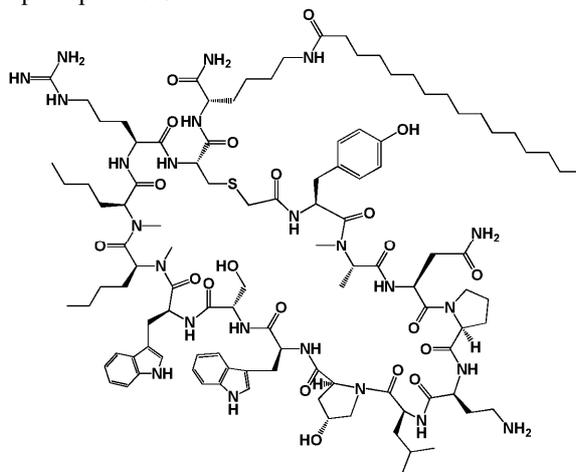


Соединение примера 11018 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,16 мин; ESI-MS(+) m/z 1421,8 (M+2H).

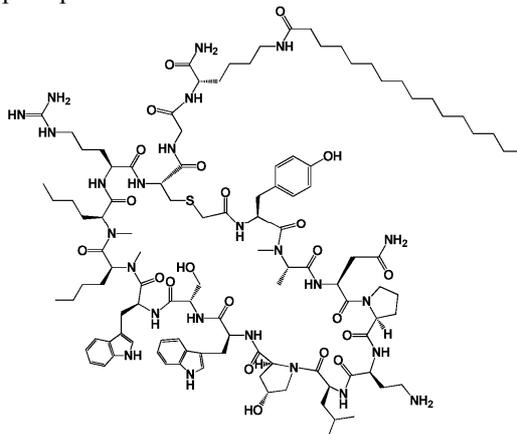
Получение соединения примера 11019.



Соединение примера 11019 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,11 мин; ESI-MS(+) m/z 1091,45 (M+2H).

Получение соединения примера 11020.

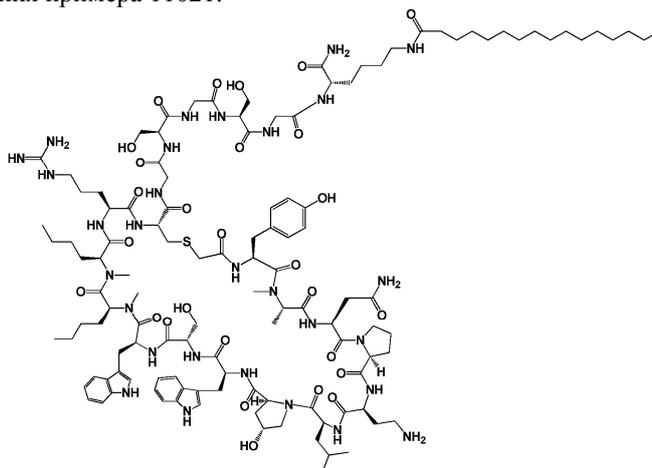


Соединение примера 11020 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 41,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,93 мин; ESI-MS(+) m/z 1119,83 (M+2H).

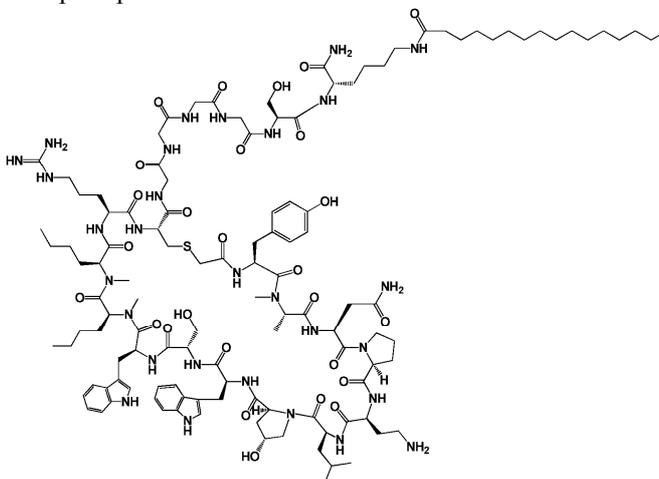
Получение соединения примера 11021.



Соединение примера 11021 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,36 мин; ESI-MS(+) m/z 1265,9 (M+2H).

Получение соединения примера 11022.

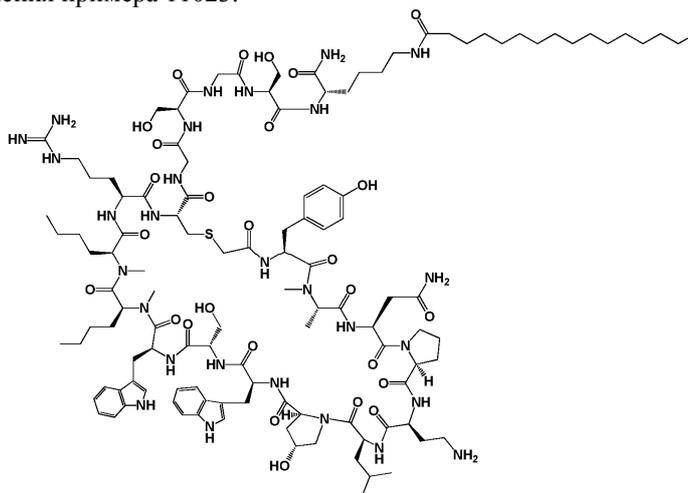


Соединение примера 11022 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,13 мин; ESI-MS(+) m/z 1250,51 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1249,1930 (M+2H); получено: 1249,1934 (M+2H).

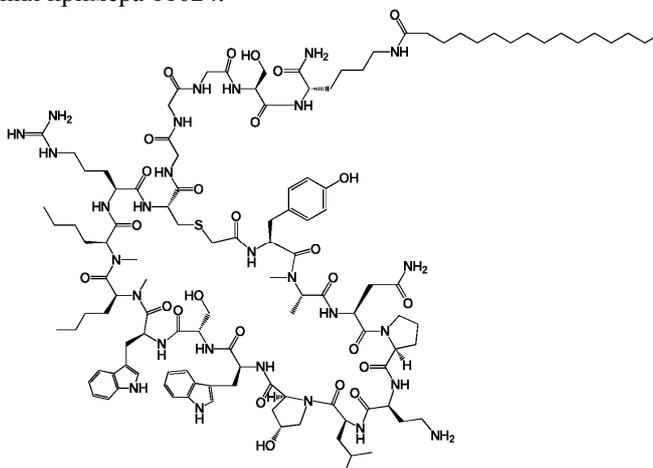
Получение соединения примера 11023.



Соединение примера 11023 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,41 мин; ESI-MS(+) m/z 1235,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1235,6878 (M+2H); получено: 1235,6832 (M+2H).

Получение соединения примера 11024.

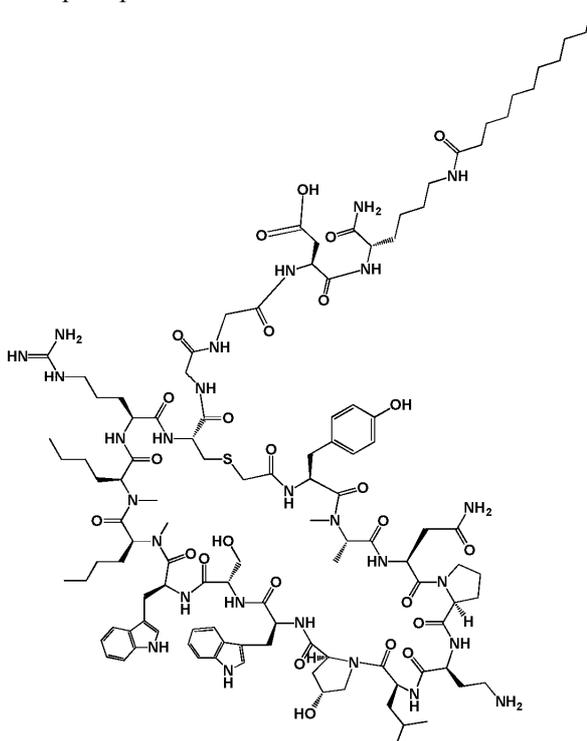


Соединение примера 11024 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,68 мин; ESI-MS(+) m/z 1220,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1220,6823 (M+2H); получено: 1220,6810 (M+2H).

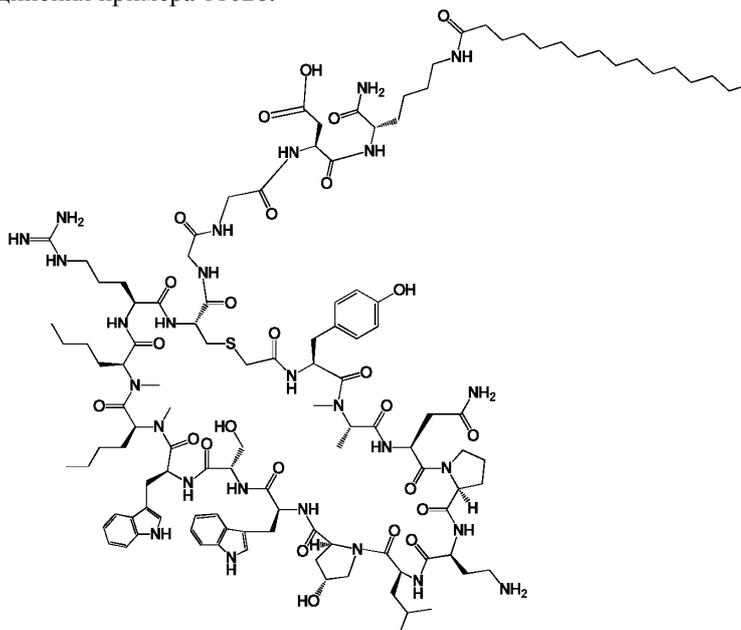
Получение соединения примера 11025.



Соединение примера 11025 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink A использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,74 мин; ESI-MS(+) m/z 1234,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1234,6798 (M+2H); получено: 1234,6796.

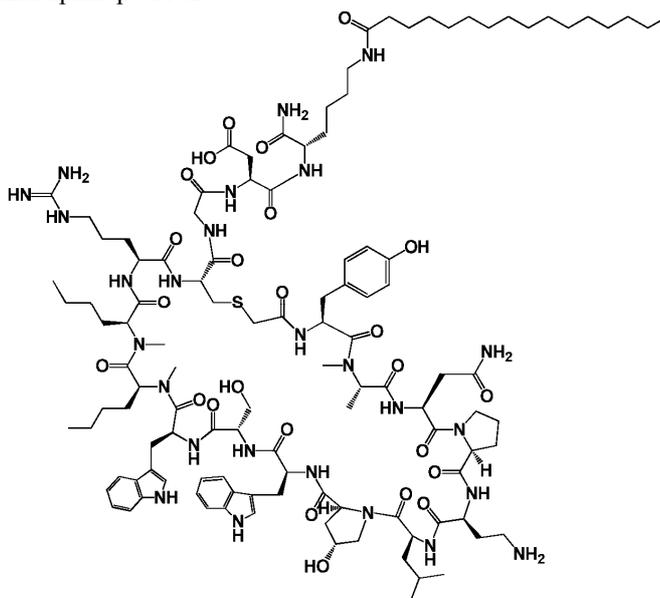
Получение соединения примера 11026.



Соединение примера 11026 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1206,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1206,1690 (M+2H); получено: 1206,1690 (M+2H).

Получение соединения примера 11027.

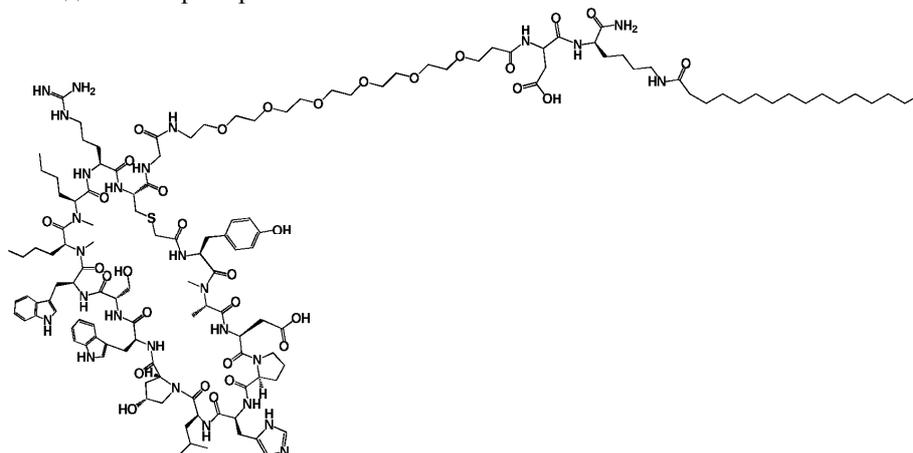


Соединение примера 11027 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного сня-

тия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,92 мин; ESI-MS(+) m/z 1177,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1177,6583 (M+2H); получено: 1177,6585 (M+2H).

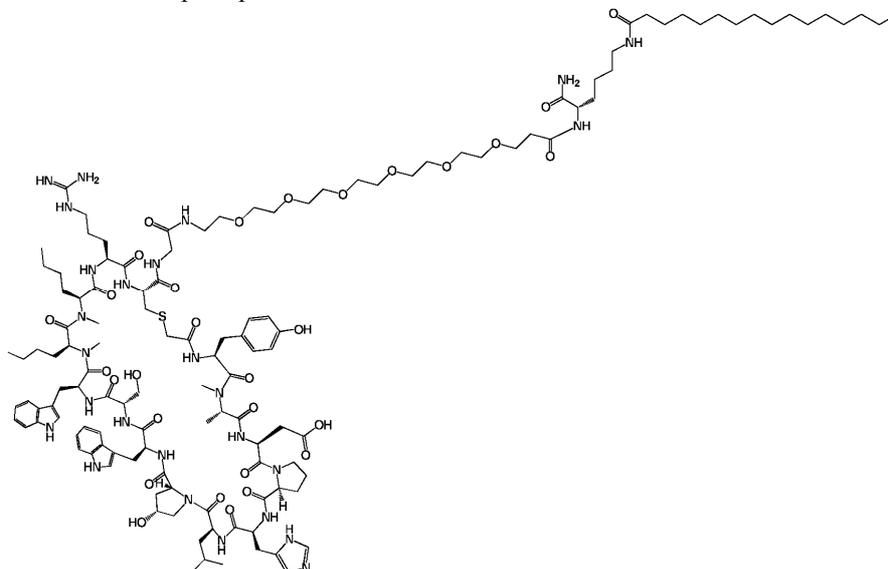
Получение соединения примера 11028.



Соединение примера 11028 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,57 мин; ESI-MS(+) m/z 1363,2 (M+2H).

Получение соединения примера 11029.

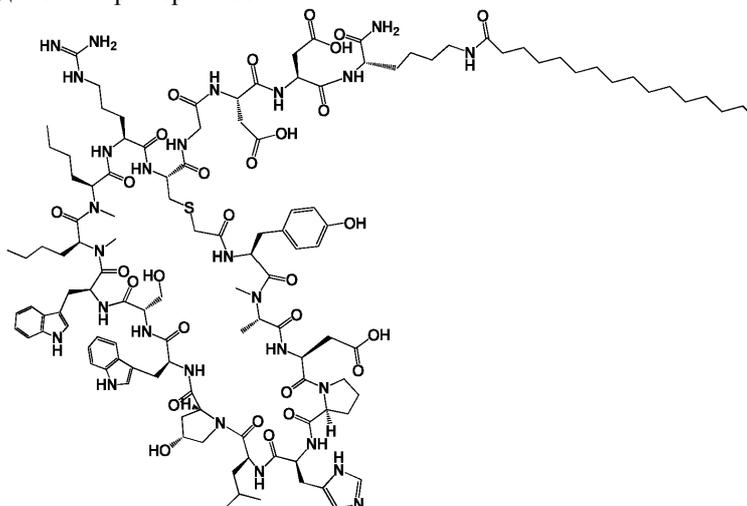


Соединение примера 11029 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,01 мин; ESI-MS(+) m/z 1306,8 (M+2H).

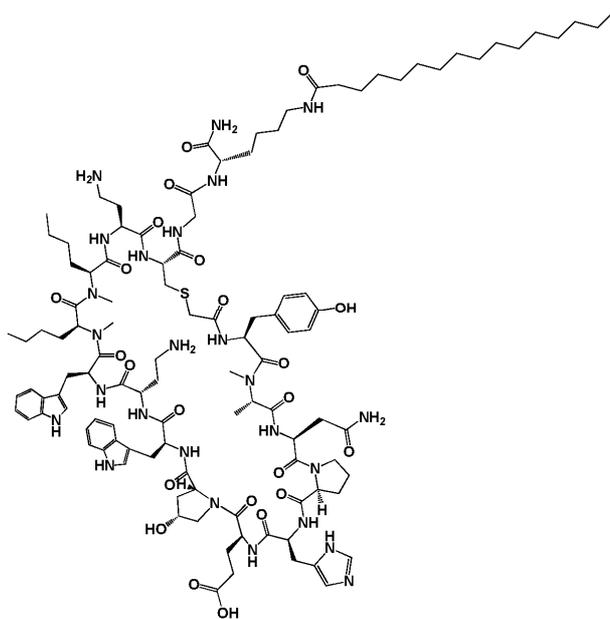
Получение соединения примера 11030.



Соединение примера 11030 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,40 мин; ESI-MS(+) m/z 1153,4 (M+2H).

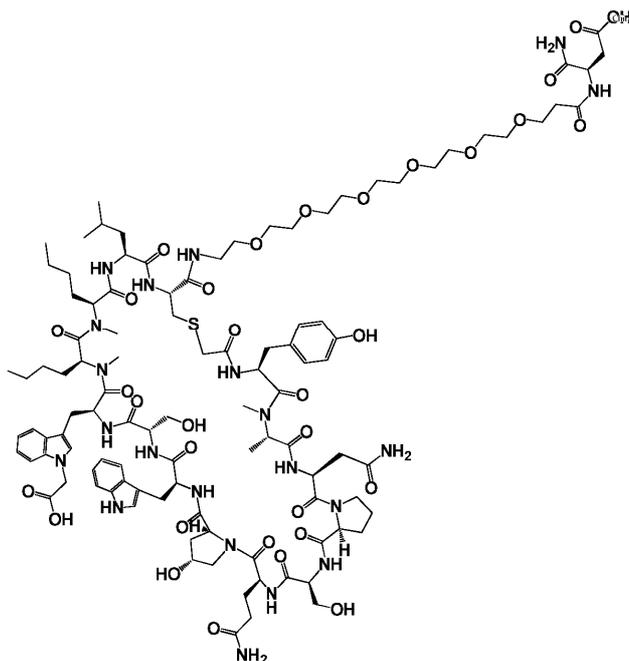
Получение соединения примера 11031.



Соединение примера 11031 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,88 мин; ESI-MS(+) m/z 1125,1 (M+2H).

Получение соединения примера 11032.

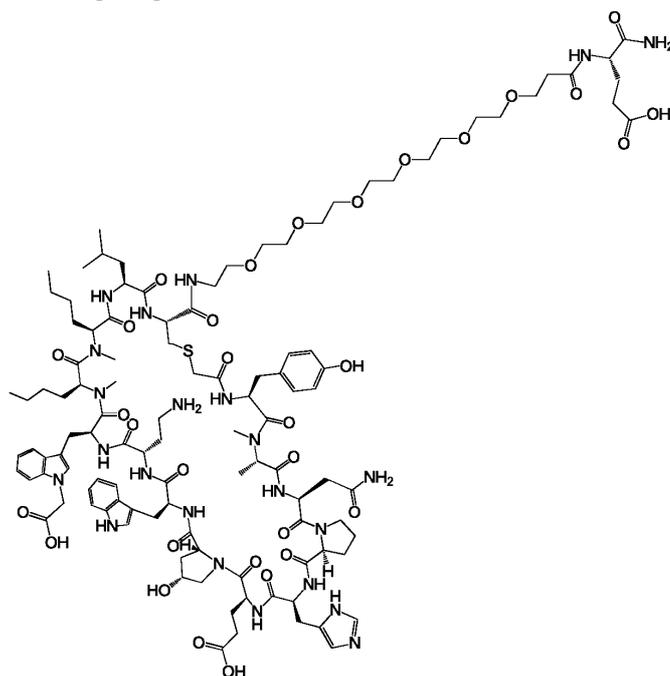


Соединение примера 11032 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink C использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 1442,3 (M+2H).

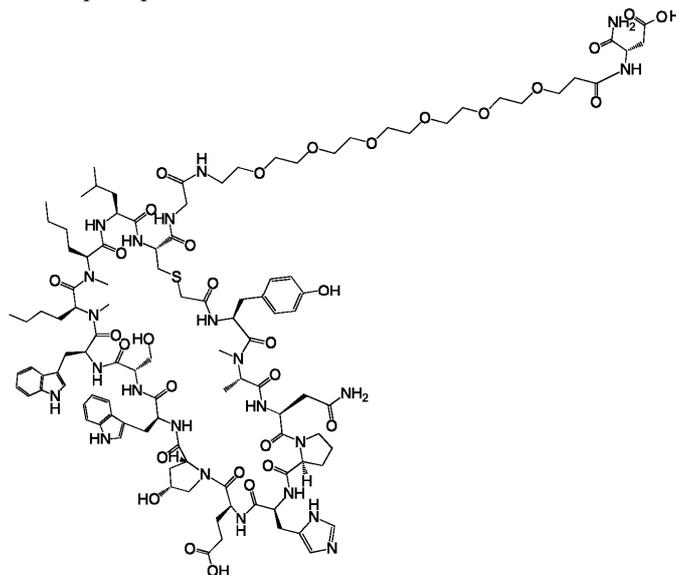
Получение соединения примера 11033.



Соединение примера 11034 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика присоединения хлоруксусной кислоты В", Способ С полного снятия защиты" и "Способ Х циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 20,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,26 мин; ESI-MS(+) m/z 1181,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1181,0772 (M+2H); получено: 1181,0757 (M+2H).

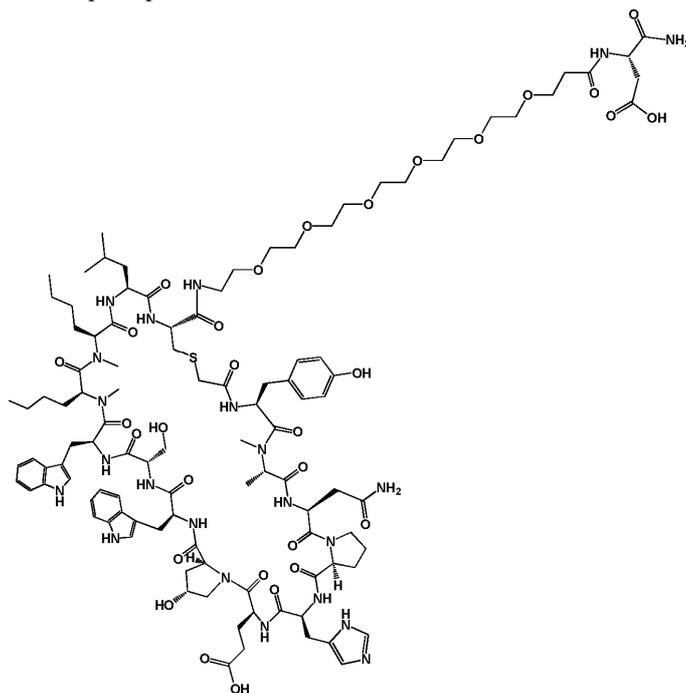
Получение соединения примера 11034.



Соединение примера 11034 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 20,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,63 мин; ESI-MS(+) m/z 1168,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1167,0616 (M+2H). Получено: 1167,0624 (M+2H).

Получение соединения примера 11035.

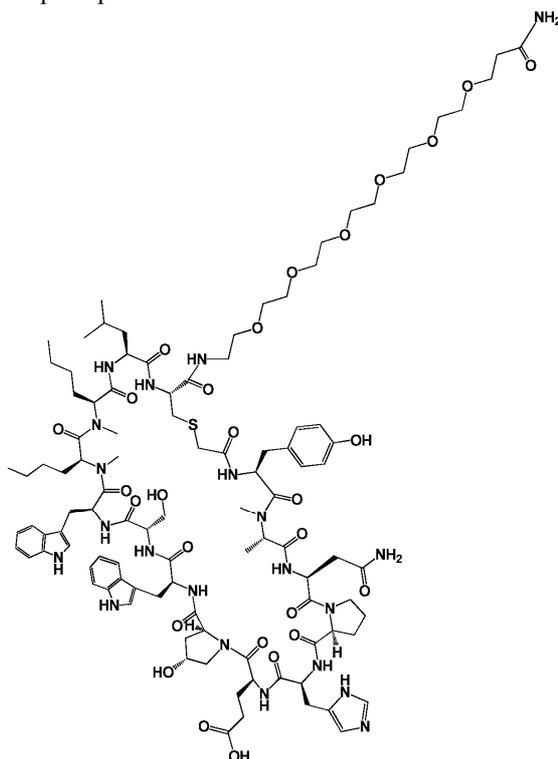


Соединение примера 11035 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 33,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,63 мин; ESI-MS(+) m/z 1138,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1138,5517 (M+2H); получено: 1138,5508 (M+2H).

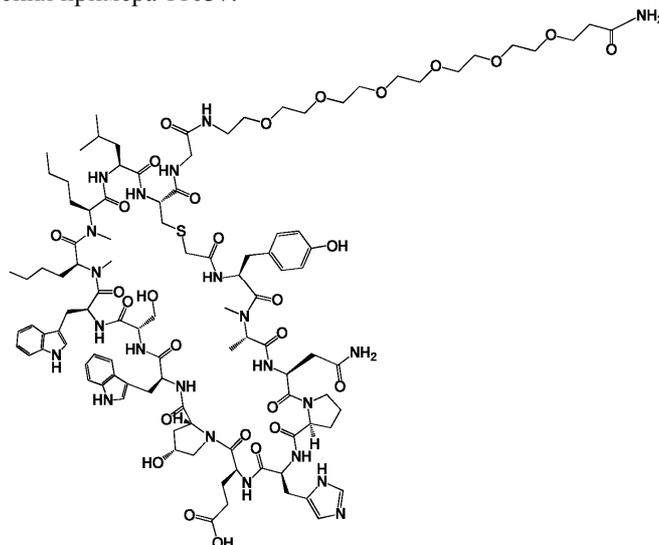
Получение соединения примера 11036.



Соединение примера 11036 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,88 мин; ESI-MS(+) m/z 1081,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1081,0374 (M+2H); получено: 1081,0358 (M+2H).

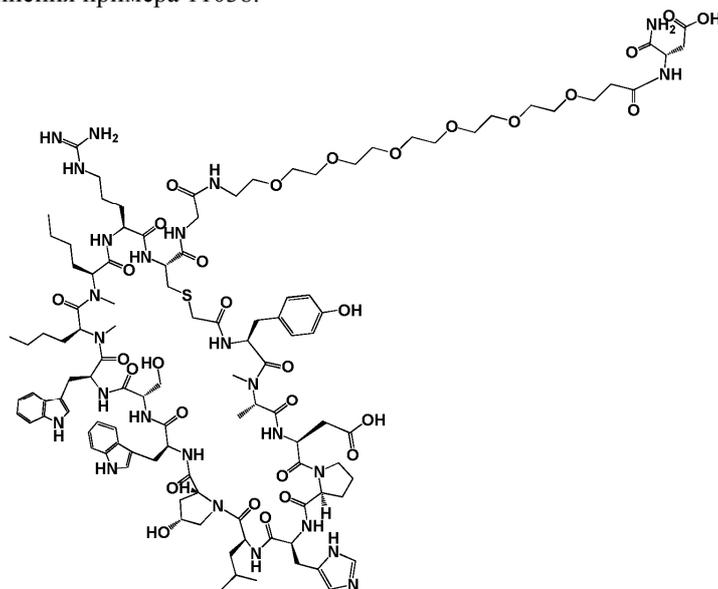
Получение соединения примера 11037.



Соединение примера 11037 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,91 мин; ESI-MS(+) m/z 1109,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1109,5481 (M+2H); получено: 1109,5472 (M+2H).

Получение соединения примера 11038.

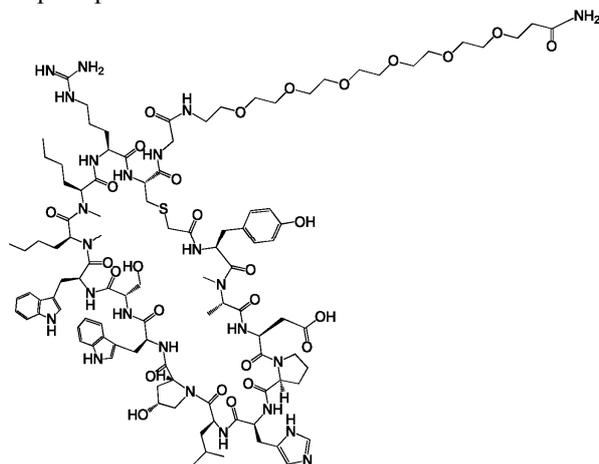


Соединение примера 11038 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот

по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,55 мин; ESI-MS(+) m/z 1182,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1181,0828 (M+2H); получено: 1181,0816 (M+2H).

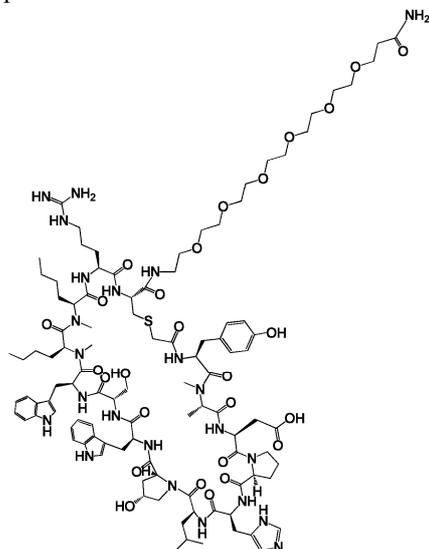
Получение соединения примера 11039.



Соединение примера 11039 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,69 мин; ESI-MS(+) m/z 1123,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1123,5677 (M+2H); получено: 1123,5694 (M+2H).

Получение соединения примера 11040.

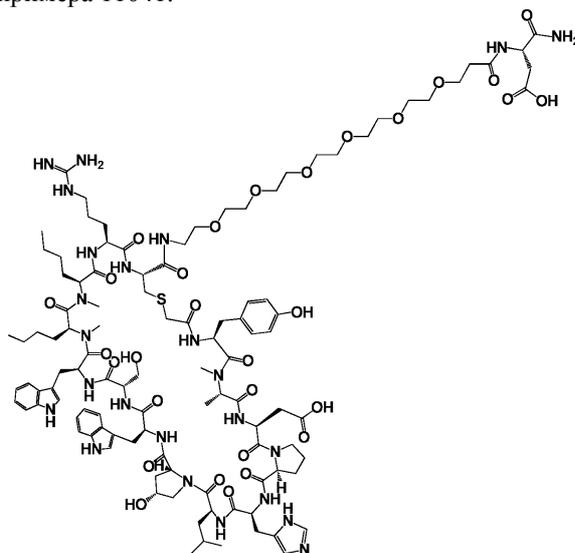


Соединение примера 11040 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали с "Методикой присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,69 мин; ESI-MS(+) m/z 1096,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1095,0586 (M+2H); получено: 1095,0567 (M+2H).

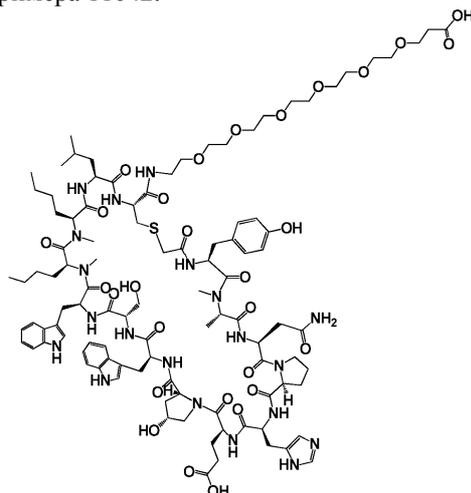
Получение соединения примера 11041.



Соединение примера 11041 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,50 мин; ESI-MS(+) m/z 1153,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1152,5721 (M+2H); получено: 1153,5719 (M+2H).

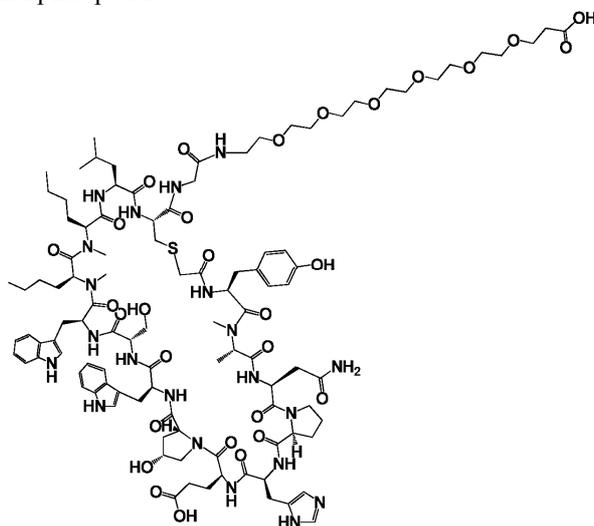
Получение соединения примера 11042.



Соединение примера 11042 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

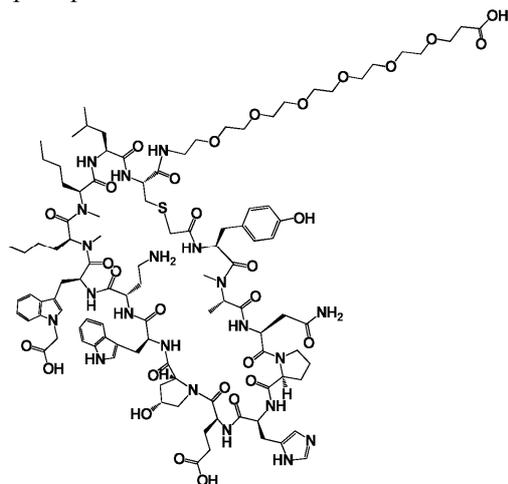
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1081,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1081,5294 (M+2H); получено: 1081,5288 (M+2H).

Получение соединения примера 11043.



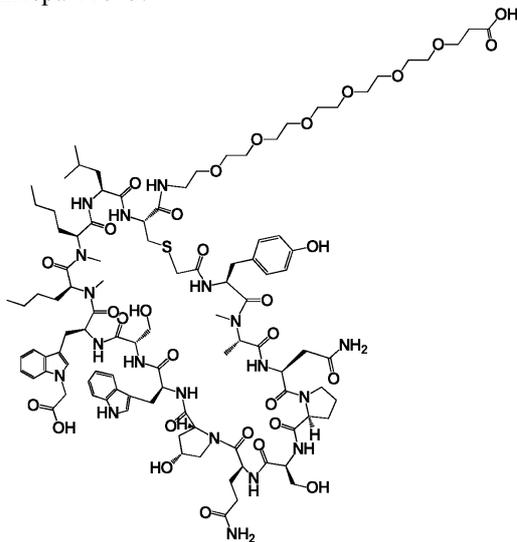
Соединение примера 11043 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 20,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1110,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1110,0401 (M+2H); получено: 1110,0392 (M+2H).
Получение соединения примера 11044.



Соединение примера 11044 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1117,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1117,0479 (M+2H); получено: 1117,0452 (M+2H).
Получение соединения примера 11045.

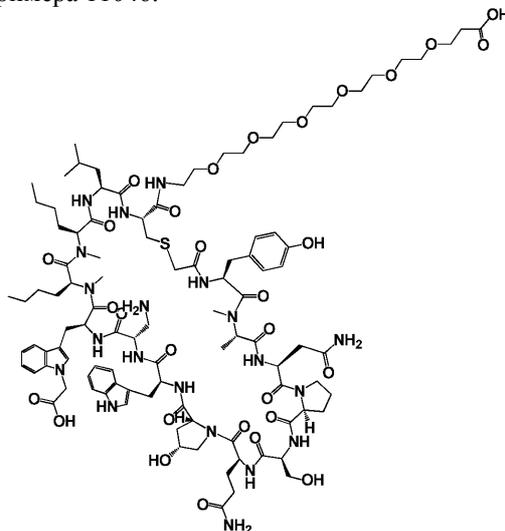


Соединение примера 11045 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; гради-

ент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1085,1 (M+2H).

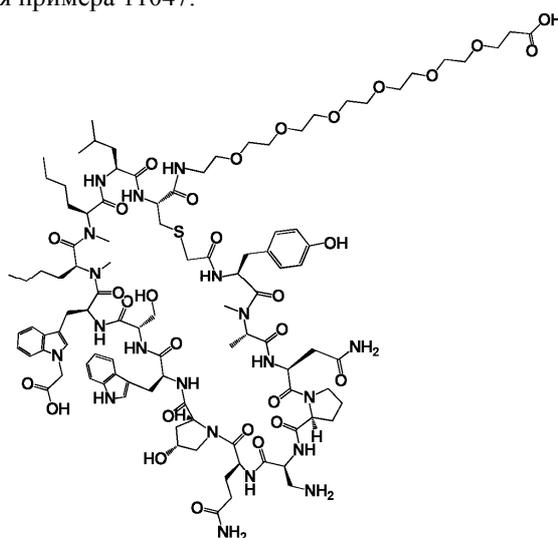
Получение соединения примера 11046.



Соединение примера 11046 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,48 мин; ESI-MS(+) m/z 1084,5 (M+2H).

Получение соединения примера 11047.

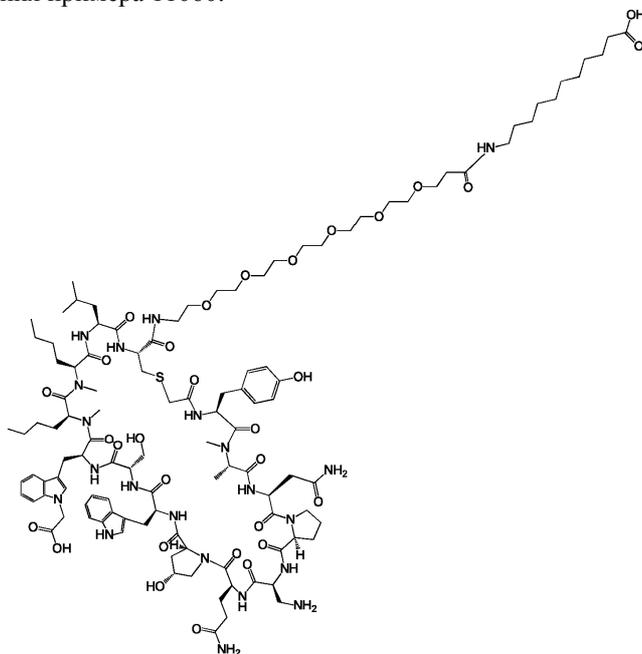


Соединение примера 11047 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила А использовали в этом

синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 20,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,44 мин; ESI-MS(+) m/z 1084,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1084,5346 (M+2H); получено: 1084,5362 (M+2H).

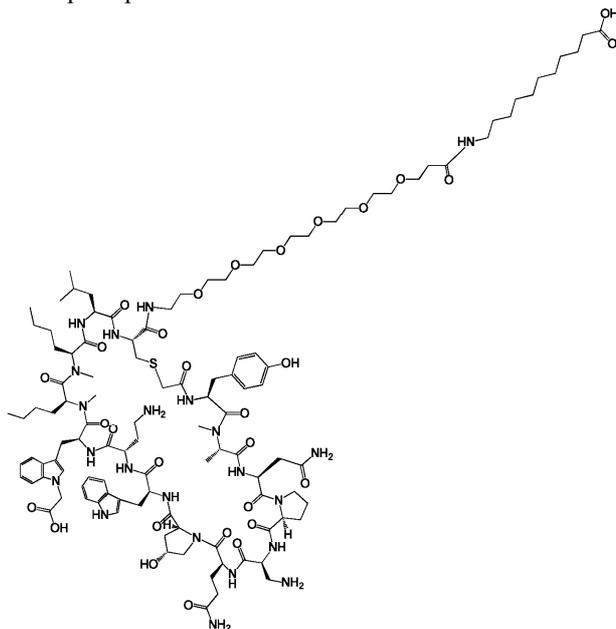
Получение соединения примера 11060.



Соединение примера 11060 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1177,0 (M+2H).

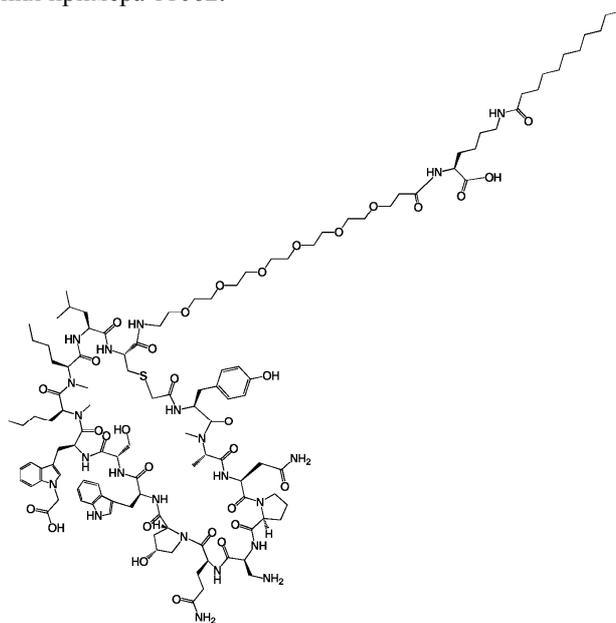
Получение соединения примера 11061.



Соединение примера 11061 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 28,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,97 мин; ESI-MS(+) m/z 1182,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1182,6316 (M+2H); получено: 1182,6275 (M+2H).

Получение соединения примера 11062.

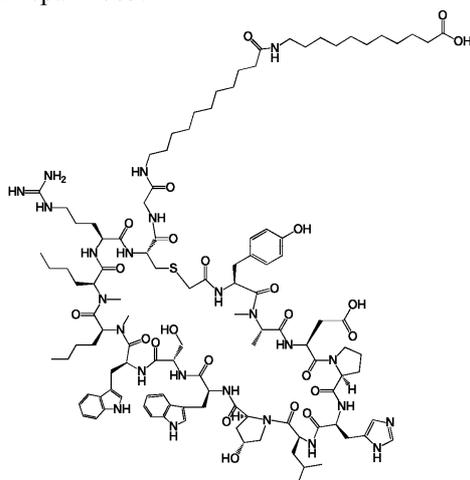


Соединение примера 11062 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила В использовали в этом синтезе. Fmoc-21-амино-4,7,10,13,16,19-гексаоксагеникозановую кислоту использовали в "Методике присоединения аминокислот по выбору". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,36 мин; ESI-MS(+) m/z 1232,5 (M+2H).

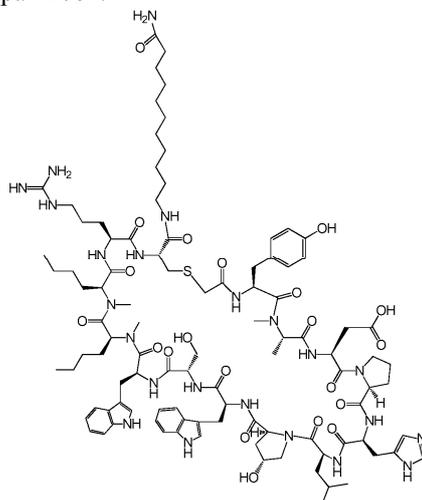
Получение соединения примера 11063.



Соединение примера 11063 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,11 мин; ESI-MS(+) m/z 1139,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1139,6265 (M+2H); получено: 1139,6252 (M+2H).

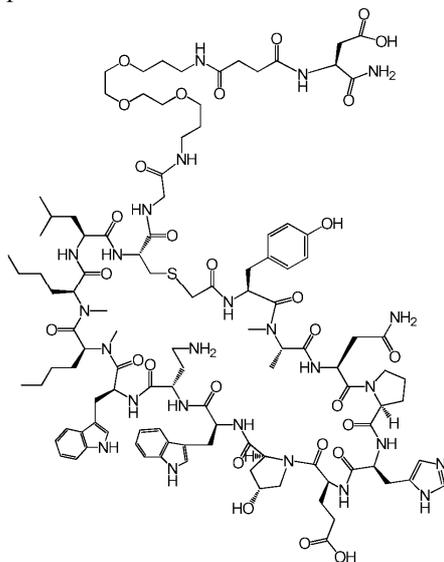
Получение соединения примера 11064.



Соединение примера 11064 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 26 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,90 мин; ESI-MS(+) m/z 1019,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1019,0426 (M+2H); получено: 1019,0407 (M+2H).

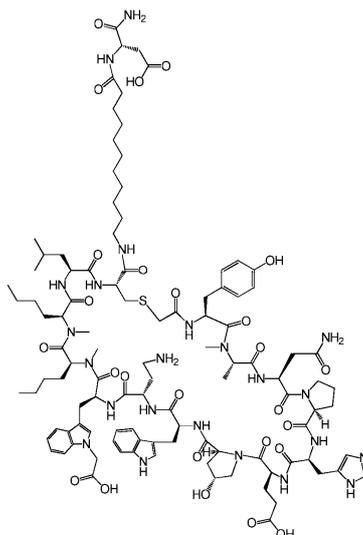
Получение соединения примера 11065.



Соединение примера 11065 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 37 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,706 мин; ESI-MS(+) m/z 1158,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1157,0723 (M+2H); получено: 1157,0697 (M+2H).

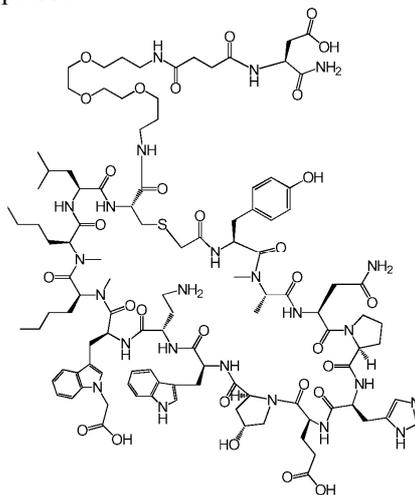
Получение соединения примера 11066.



Соединение примера 11066 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 48 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,578 мин; ESI-MS(+) m/z 1098,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1098,0533 (M+2H); получено: 1098,0513 (M+2H).

Получение соединения примера 11067.



Соединение примера 11067 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 36,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

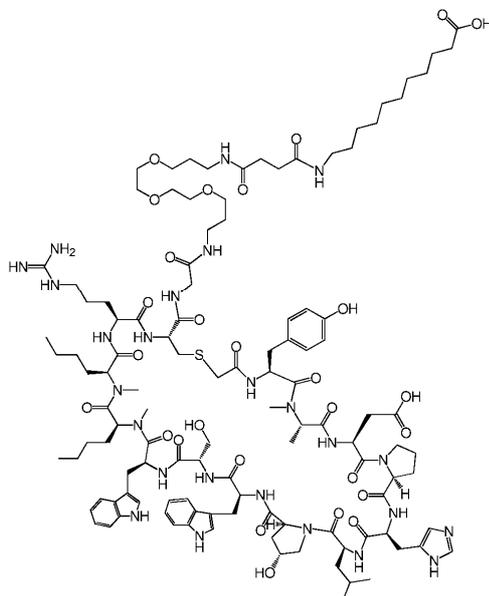
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,225 мин; ESI-MS(+) m/z 1158,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1157,5643 (M+2H); получено: 1157,5622 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида С



В сосуд объемом 40 мл добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (загрузка 1,2 ммоль/г) (6,37 г, 7,65 ммоль). Смола набухала в 15 мл дихлорметана в течение 10 мин. Добавляли раствор (1,2 г, 2,83 ммоль) Fmoc-11-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)ундекановой кислоты в 5 мл дихлорметана, а затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,45 мл, 19,83 ммоль) и смесь встряхивали всю ночь при к.т. на мини-шейкере. Через 20 ч смесь разбавляли 3 мл метанола и встряхивали в течение 2 ч для гашения любой непрореагировавшей смолы хлортритила. Смолу фильтровали в вакууме в полипропиленовой реакционной пробирке и промывали 100 мл DMF, 100 мл дихлорметана и в заключение 10 мл диэтилового эфира. Смолу сушили на воздухе и использовали с предполагаемой загрузкой 0,44 ммоль/г.

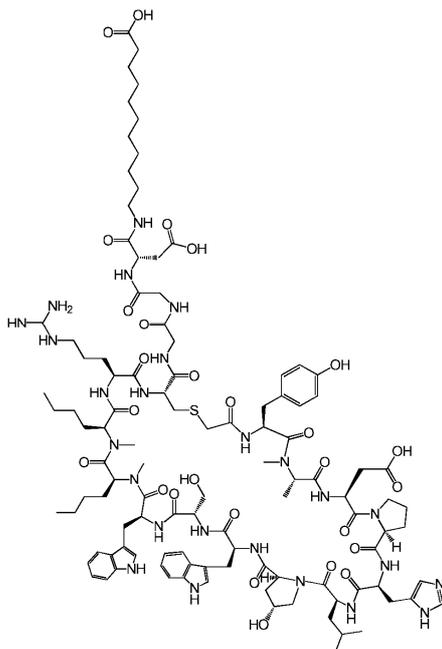
Получение соединения примера 11068.



Соединение примера 11068 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 32 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,781 мин; ESI-MS(+) m/z 1200,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1199,1374 (M+2H); получено: 1199,1379 (M+2H).

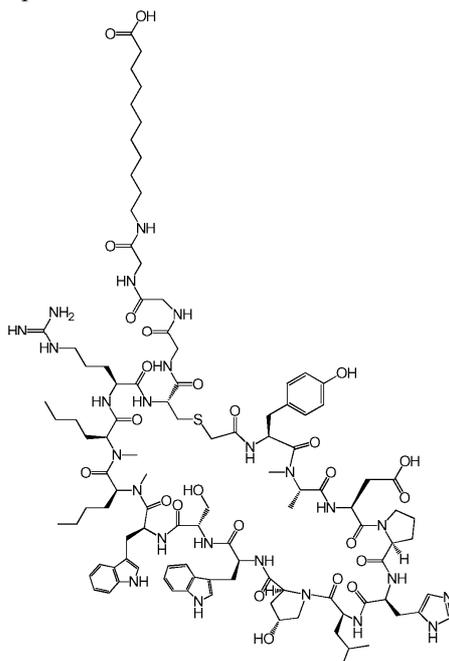
Получение соединения примера 11069.



Соединение примера 11069 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,598 мин; ESI-MS(+) m/z 1135,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1134,0695 (M+2H); получено: 1134,0691 (M+2H).

Получение соединения примера 11070.

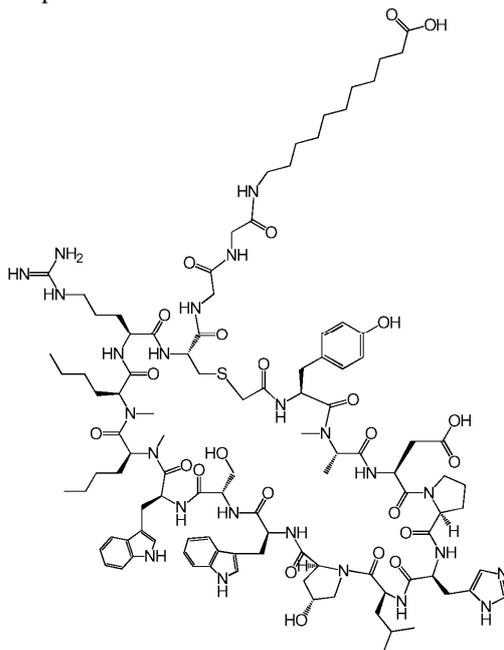


Соединение примера 11070 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 31 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,715 мин; ESI-MS(+) m/z 1106,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1105,0668 (M+2H); получено: 1105,0663 (M+2H).

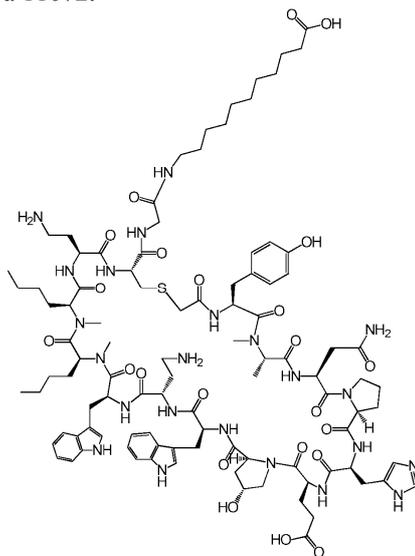
Получение соединения примера 11071.



Соединение примера 11071 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 32 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,733 мин; ESI-MS(+) m/z 1077,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1076,5561 (M+2H); получено: 1076,5547 (M+2H).

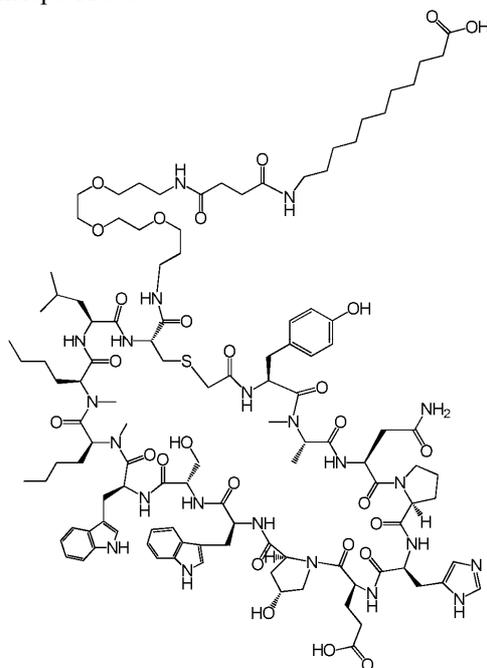
Получение соединения примера 11072.



Соединение примера 11072 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на centrifуге. Выход продукта составлял 51 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,655 мин; ESI-MS(+) m/z 1035,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1034,0297 (M+2H); получено: 1034,0269 (M+2H).

Получение соединения примера 11073.

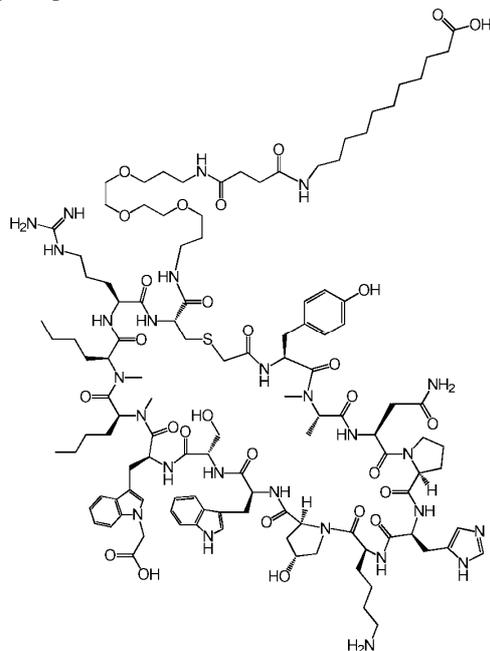


Соединение примера 11073 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного сня-

тия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,038 мин; ESI-MS(+) m/z 1157,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1156,6054 (M+2H); получено: 1156,6029 (M+2H).

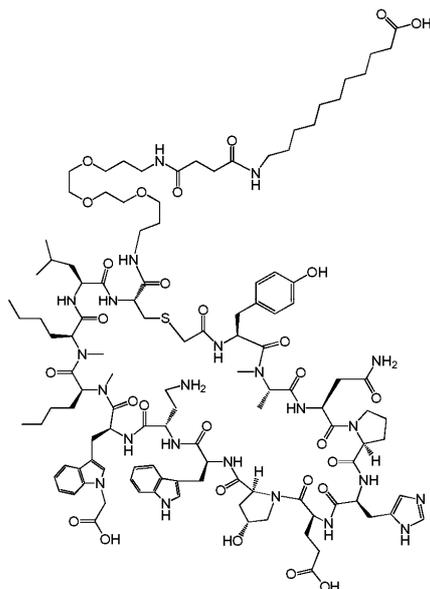
Получение соединения примера 11074.



Соединение примера 11074 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,038 мин; ESI-MS(+) m/z 1157,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1156,6054 (M+2H); получено: 1156,6029 (M+2H).

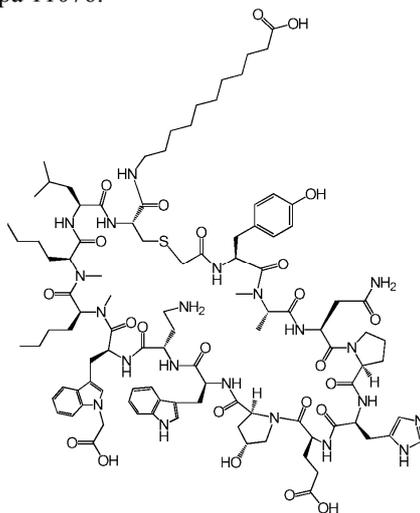
Получение соединения примера 11075.



Соединение примера 11075 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,878 мин; ESI-MS(+) m/z 1193,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1192,1240 (M+2H); получено: 1192,1227 (M+2H).

Получение соединения примера 11076.

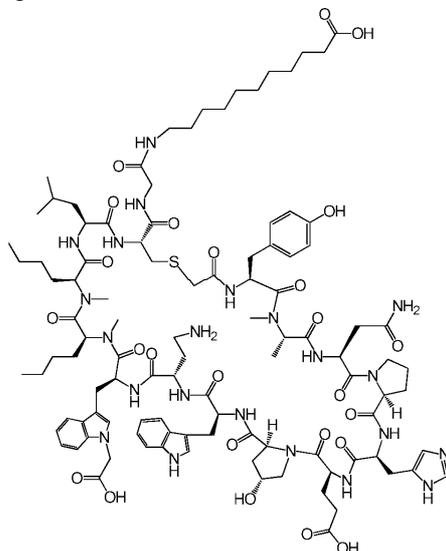


Соединение примера 11076 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; гради-

ент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 42 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,088 мин; ESI-MS(+) m/z 1042,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1041,0319 (M+2H); получено: 1041,0309 (M+2H).

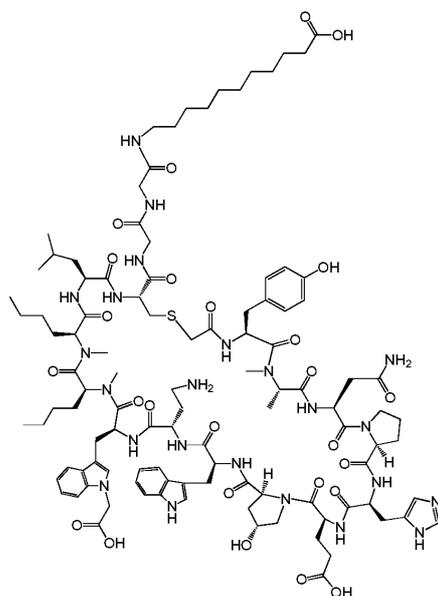
Получение соединения примера 11077.



Соединение примера 11077 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 38 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,050 мин; ESI-MS(+) m/z 1070,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1069,5426 (M+2H); получено: 1069,5405 (M+2H).

Получение соединения примера 11078.

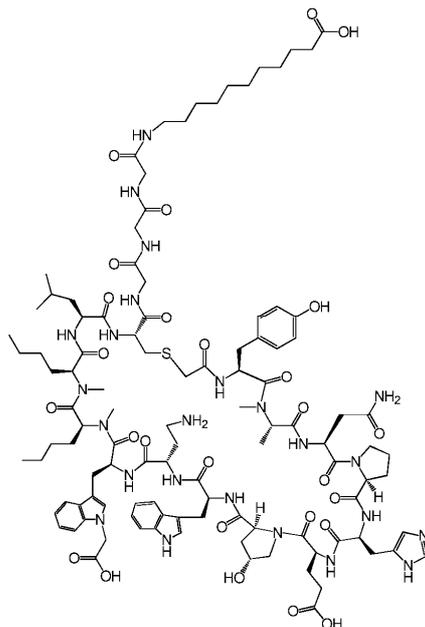


Соединение примера 11078 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,903 мин; ESI-MS(+) m/z 1098,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1098,0533 (M+2H); получено: 1098,0508 (M+2H).

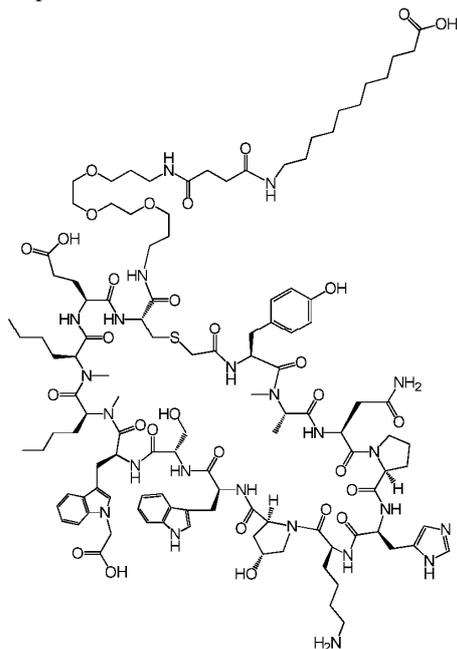
Получение соединения примера 11079.



Соединение примера 11079 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 46 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,533 мин; ESI-MS(+) m/z 1127,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1126,5641 (M+2H); получено: 1126,5608 (M+2H).

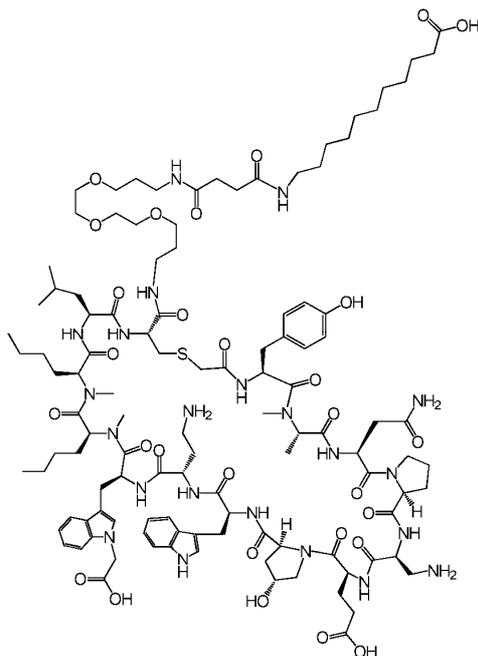
Получение соединения примера 11080.



Соединение примера 11080 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,0%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,235 мин; ESI-MS(+) m/z 1194,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1193,1136 (M+2H); получено: 1193,1127 (M+2H).

Получение соединения примера 11081.

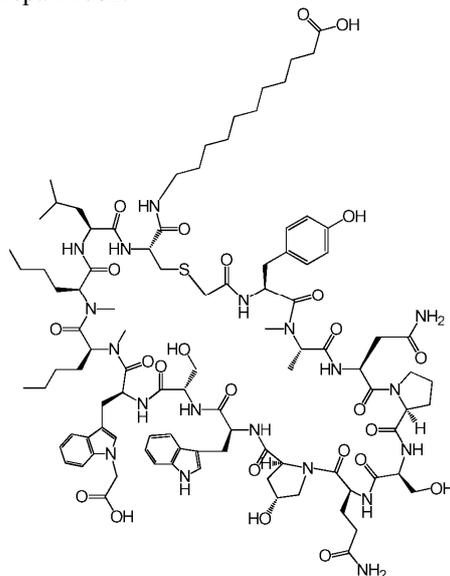


Соединение примера 11081 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 38 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,743 мин; ESI-MS(+) m/z 1167,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1166,6185 (M+2H); получено: 1166,6167 (M+2H).

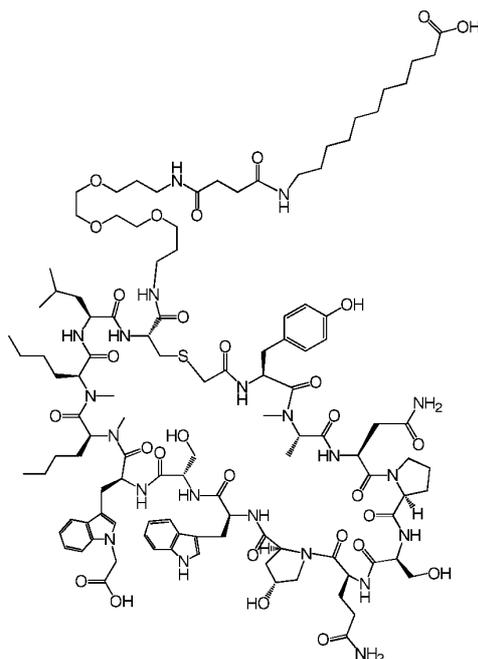
Получение соединения примера 11082.



Соединение примера 11082 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 28 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,688 мин; ESI-MS(+) m/z 1010,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1009,0106 (M+2H); получено: 1009,0103 (M+2H).

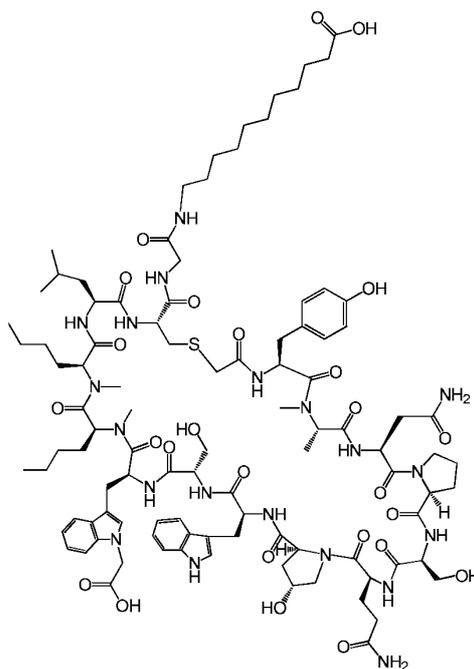
Получение соединения примера 11083.



Соединение примера 11083 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 31 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,576 мин; ESI-MS(+) m/z 1161,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1160,1027 (M+2H); получено: 1160,1039 (M+2H).

Получение соединения примера 11084.

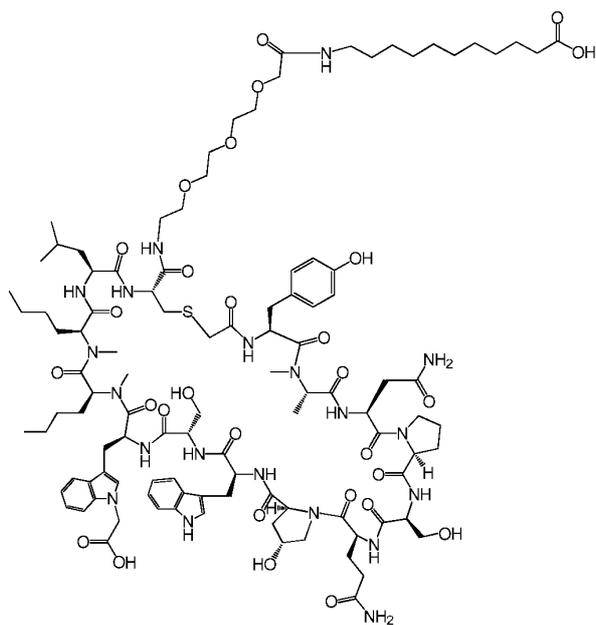


Соединение примера 11084 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,625 мин; ESI-MS(+) m/z 1038,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1037,5213 (M+2H); получено: 1037,5221 (M+2H).

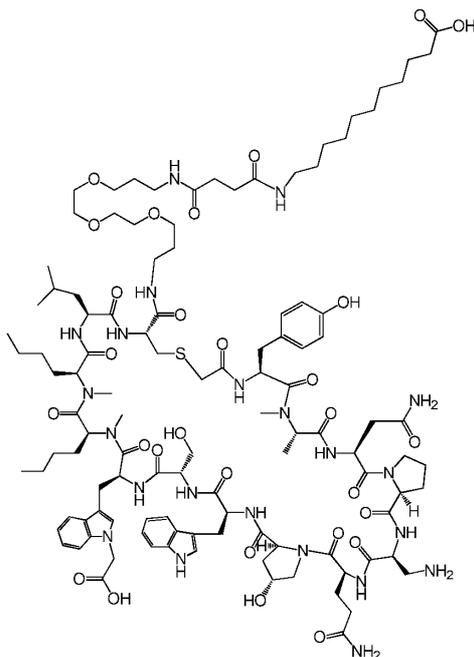
Получение соединения примера 11085.



Соединение примера 11085 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,951 мин; ESI-MS(+) m/z 1104,7 (M+2H).

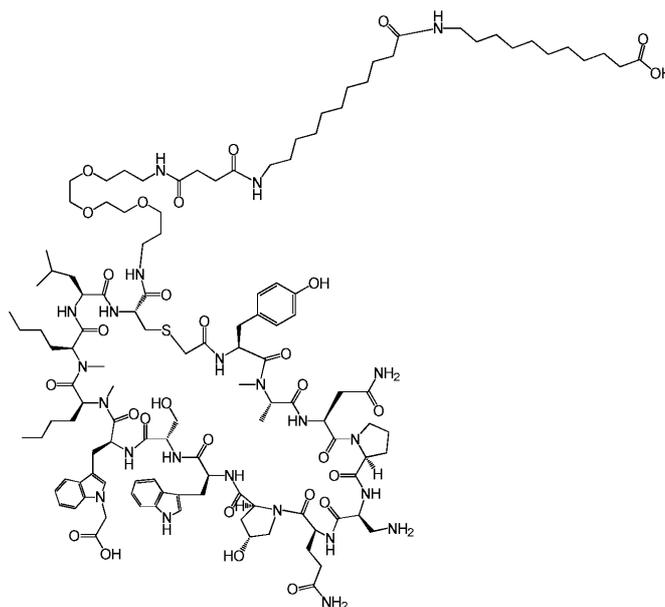
Получение соединения примера 11086.



Соединение примера 11086 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 32 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,088 мин; ESI-MS(+) m/z 1160,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1159,6107 (M+2H); получено: 1159,6104 (M+2H).

Получение соединения примера 11087.

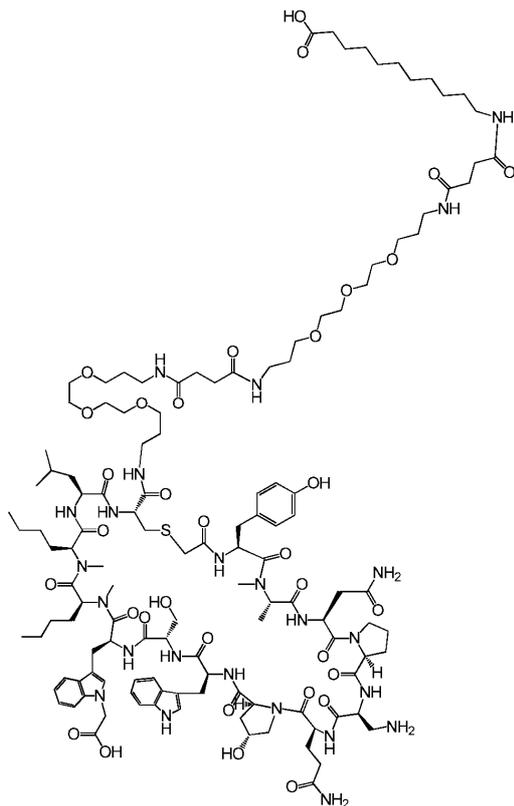


Соединение примера 11087 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения".

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,595 мин; ESI-MS(+) m/z 1252,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1251,1918 (M+2H); получено: 1251,1919 (M+2H).

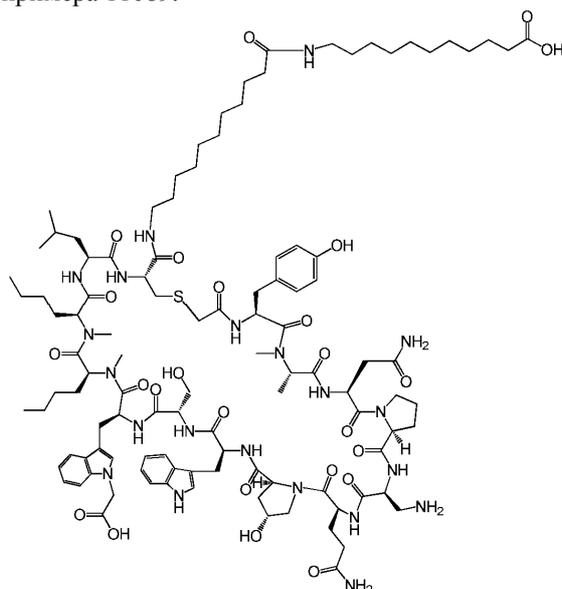
Получение соединения примера 11088.



Соединение примера 11088 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: градиент 4 мин, удерживание 1 мин: время удерживания=2,300 мин; ESI-MS(+) m/z 1311,5 (M+2H).

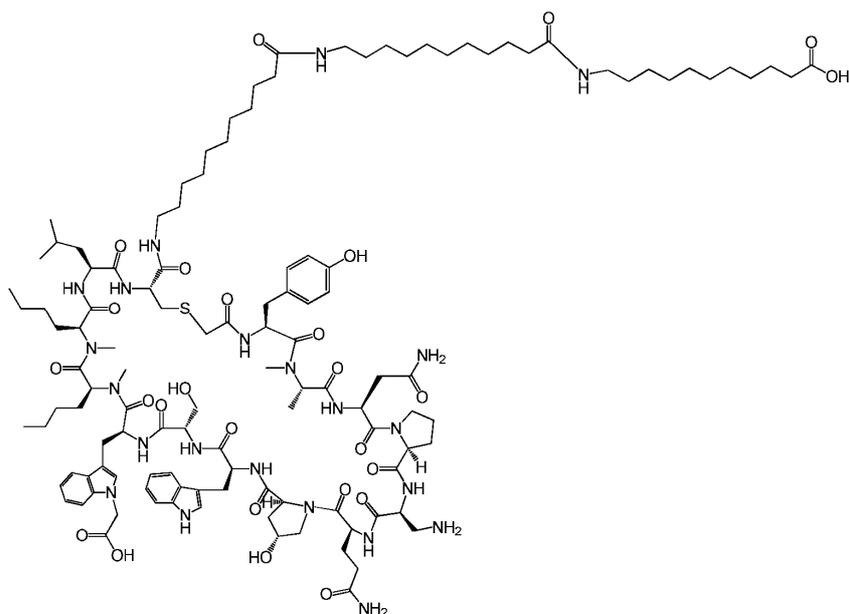
Получение соединения примера 11089.



Соединение примера 11089 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 87,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,923 мин; ESI-MS(+) m/z 1100,9 (M+2H).

Получение соединения примера 11090.

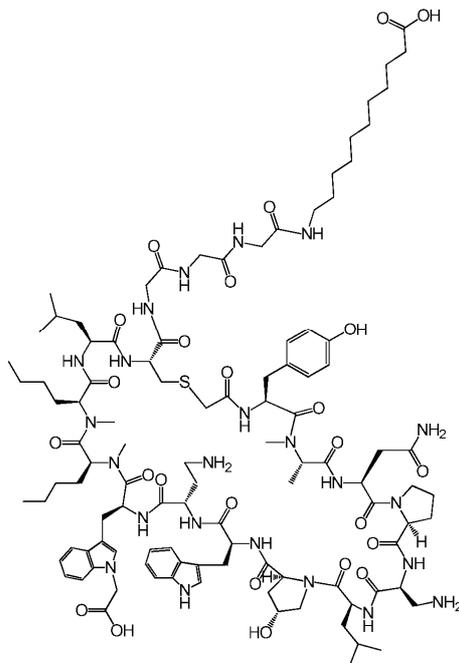


Соединение примера 11090 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом

синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,395 мин; ESI-MS(+) m/z 1192,7 (M+2H).

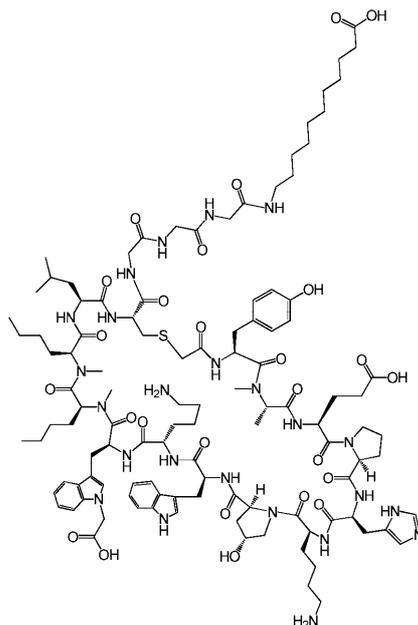
Получение соединения примера 11091.



Соединение примера 11091 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,256 мин; ESI-MS(+) m/z 1093,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1093,0794 (M+2H); получено: 1093,0779 (M+2H).

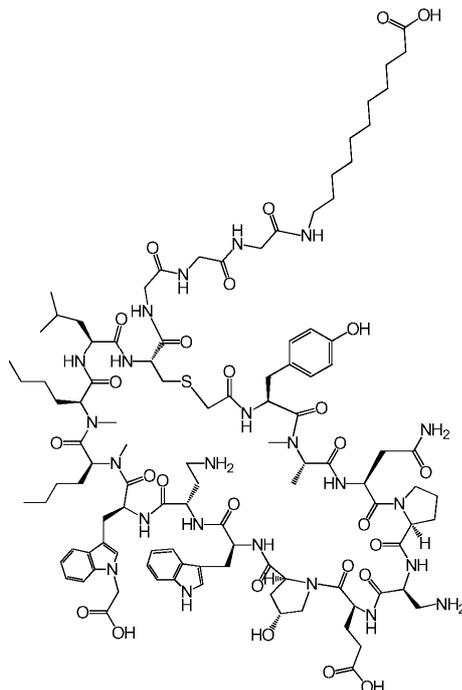
Получение соединения примера 11092.



Соединение примера 11092 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 31 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,031 мин; ESI-MS(+) m/z 1148,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1159,6107 (M+2H); получено: 1159,6104 (M+2H).

Получение соединения примера 11093.

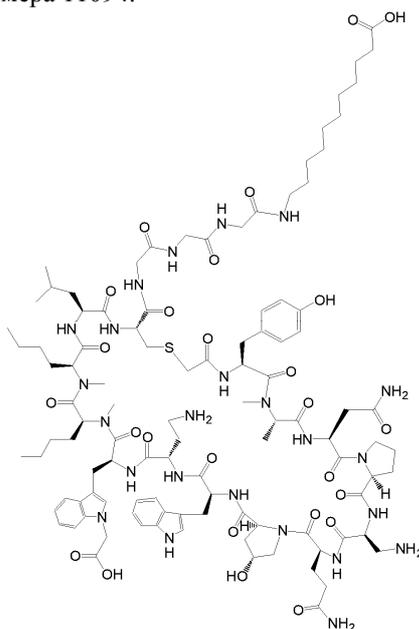


Соединение примера 11093 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: градиент 9 мин, удерживание 1 мин: время удерживания=3,920 мин; ESI-MS(+) m/z 1101,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1101,0586 (M+2H); получено: 1101,0578 (M+2H).

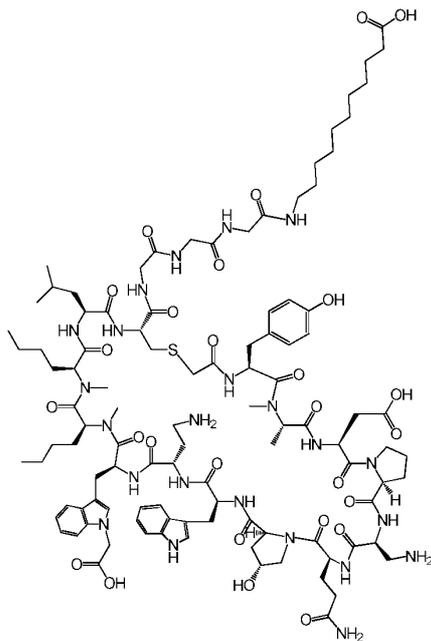
Получение соединения примера 11094.



Соединение примера 11094 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: градиент 9 мин, удерживание 1 мин: время удерживания=4,023 мин; ESI-MS(+) m/z 1101,5 (M+2H).

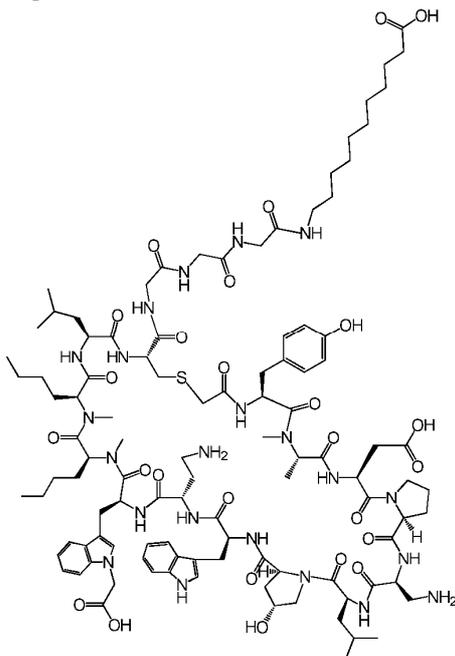
Получение соединения примера 11095.



Соединение примера 11095 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: градиент 4 мин, удерживание 1 мин: время удерживания=2,288 мин; ESI-MS(+) m/z 1101,9 (M+2H).

Получение соединения примера 11096.

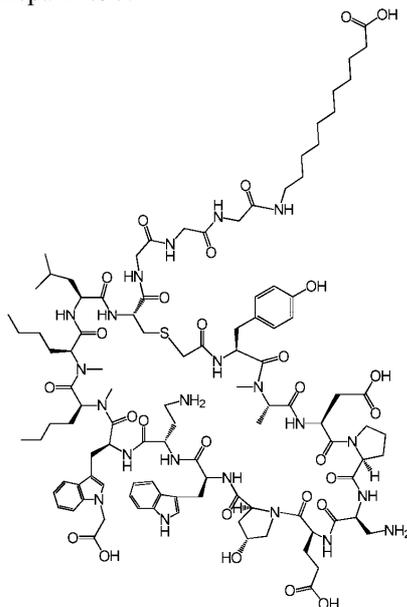


Соединение примера 11096 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,056 мин; ESI-MS(+) m/z 1094,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1093,5714 (M+2H); получено: 1093,5685 (M+2H).

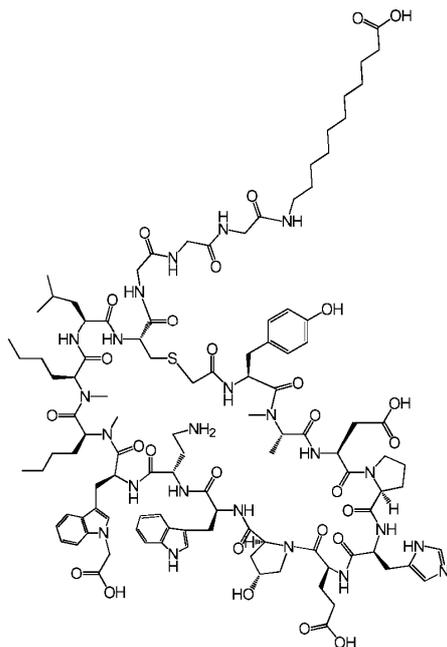
Получение соединения примера 11097.



Соединение примера 11097 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 39 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,953 мин; ESI-MS(+) m/z 1102,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1101,5506 (M+2H); получено: 1101,5499 (M+2H).

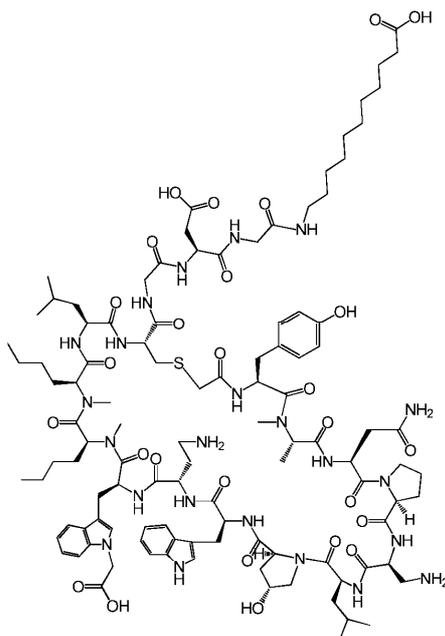
Получение соединения примера 11098.



Соединение примера 11098 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,878 мин; ESI-MS(+) m/z 1127,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1127,0561 (M+2H); получено: 1127,0564 (M+2H).

Получение соединения примера 11099.

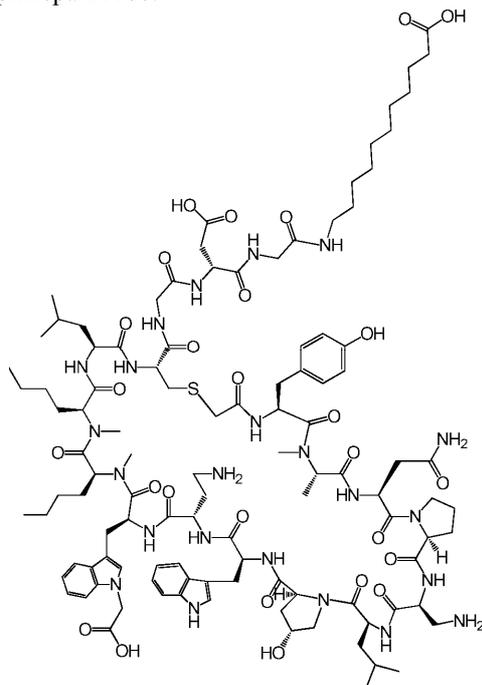


Соединение примера 11099 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 33 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,035 мин; ESI-MS(+) m/z 1122,8 (M+2H).

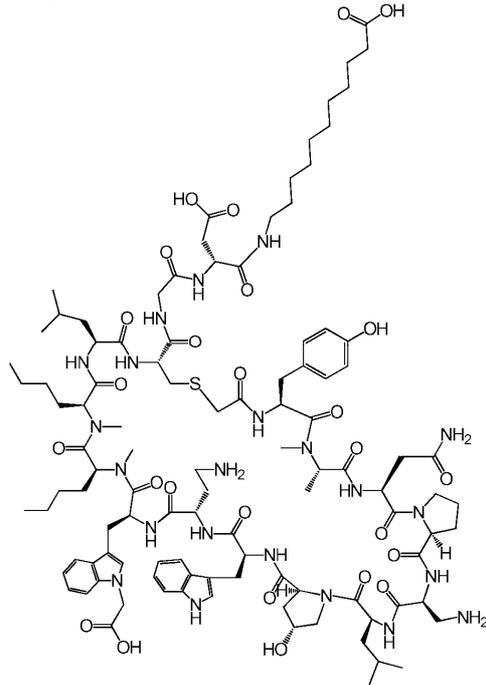
Получение соединения примера 11100.



Соединение примера 11100 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 31 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,08 мин; ESI-MS(+) m/z 1122,8 (M+2H).

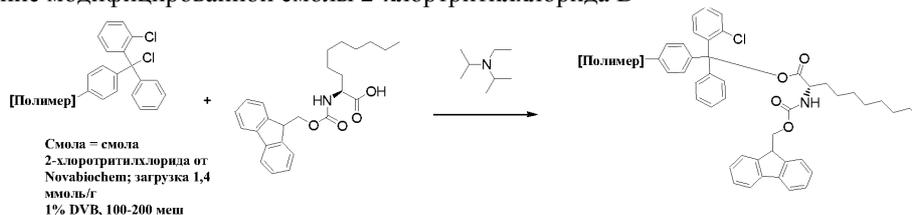
Получение соединения примера 11101.



Соединение примера 11101 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 43 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

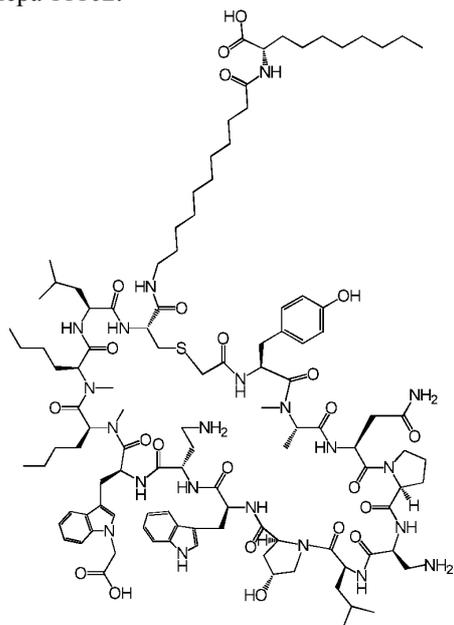
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,16 мин; ESI-MS(+) m/z 1094,3 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида D



В 20 мл сцинтилляционный сосуд добавляли (S)-N-Фмос-октилглицин (180 мг, 0,440 ммоль), 2-хлортритилхлорид (1000 мг, 1,400 ммоль), CH₂Cl₂ (10 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (398 мг, 3,08 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день реакцию заканчивали добавлением 2 мл метанола и встряхивали колбу в течение дополнительных 2 ч. Смолу затем фильтровали и промывали CH₂Cl₂, DMF 3х, CH₂Cl₂ 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза. Смолу и использовали для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,44 экв./г.

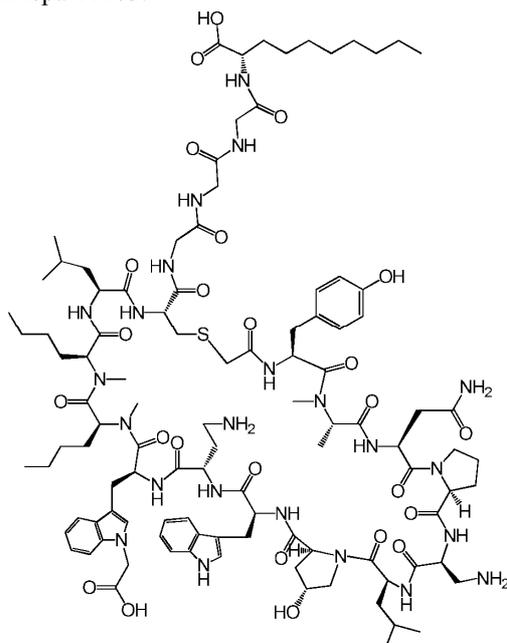
Получение соединения примера 11102.



Соединение примера 11102 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,223 мин; ESI-MS(+) m/z 1093,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1092,1205 (M+2H); получено: 1092,1202 (M+2H).

Получение соединения примера 11103.

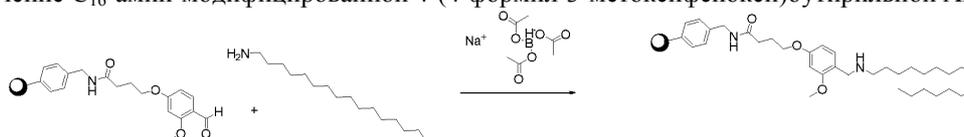


Соединение примера 11103 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения

аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

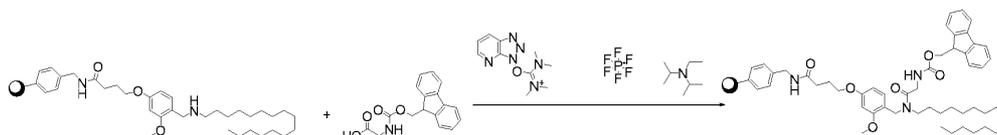
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,445 мин; ESI-MS(+) m/z 1086,9 (M+2H).

Получение C₁₆-амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы А



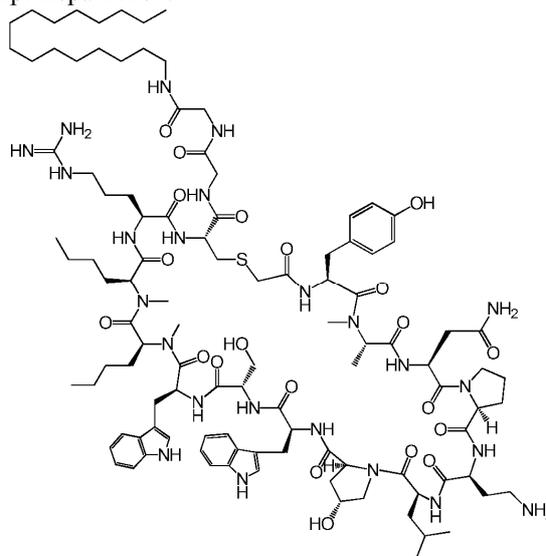
В сосуд объемом 20 мл добавляли 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу (0,94 ммоль/г) (2 г, 1,880 ммоль), гексадекан-1-амин (1,816 г, 7,52 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (1,594 г, 7,52 ммоль), DMF (10 мл) и уксусную кислоту (,1 мл). Сосуд закупоривали и встряхивали в течение 48 ч на орбитальном шейкере. Через 48 ч реакционную смесь фильтровали и неочищенную смолу промывали 5X DMF, 3X метанолом, 5X CH₂Cl₂ и в заключение диэтиловым эфиром. Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение C₁₆-амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы В



В сосуд объемом 40 мл добавляли C₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу А (1 г, 0,940 ммоль), 0,2 М 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)уксусную кислоту в DMF (9,40 мл, 1,880 ммоль), 0,2 М HATU в DMF (9,40 мл, 1,880 ммоль) и 0,2 М основание Хунига в DMF (9,40 мл, 3,76 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на орбитальном шейкере всю ночь. На следующий день реакционную смесь фильтровали и неочищенную смолу промывали 5X DMF, 5X CH₂Cl₂ и в заключение 2X диэтиловым эфиром. Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение соединения примера 11104.

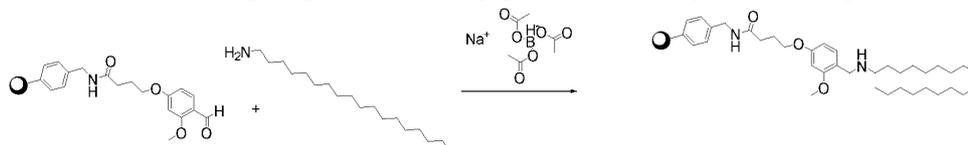


Соединение примера 11104 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-

метоксифенокси)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,5%.

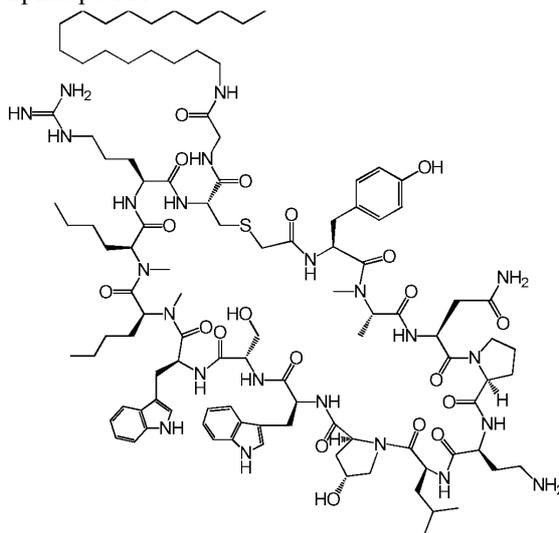
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,025 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,25 (M+2H).

Получение C₁₈-амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы А



В сосуд объемом 20 мл добавляли 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу с загрузкой 0,94 ммоль/г (2 г, 1,880 ммоль), октадекан-1-амин (2,53 г, 9,40 ммоль), DMF (10 мл), уксусную кислоту (,1 мл) и триацетоксиборгидрид натрия (1,992 г, 9,40 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали в течение 48 ч на орбитальном шейкере. Через 48 ч реакционную смесь фильтровали и неочищенную смолу промывали 5X DMF, 3X метанолом, 5X CH₂Cl₂ и в заключение диэтиловым эфиром. Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

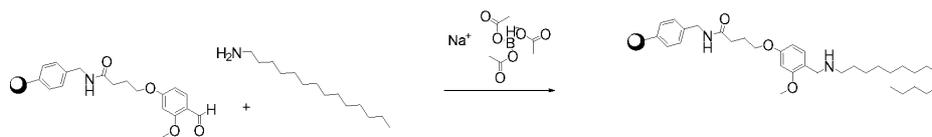
Получение соединения примера 11105.



Соединение примера 11105 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C₁₈-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,5%.

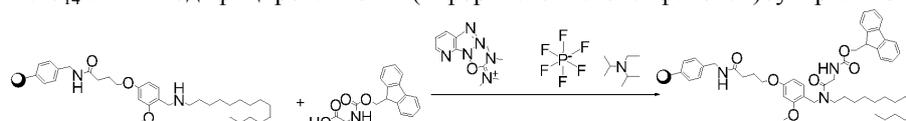
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,523 мин; ESI-MS(+) m/z 1063,85 (M+2H).

Получение C_{14} -амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы А.



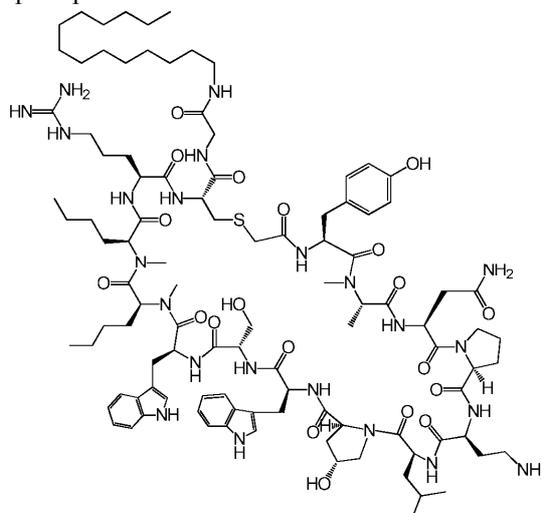
В сосуд объемом 20 мл добавляли 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу с загрузкой 0,94 ммоль/г (2 г, 1,880 ммоль), DMF (15 мл), тетрадекан-1-амин (1,204 г, 5,64 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (1,594 г, 7,52 ммоль) и уксусную кислоту (,1 мл). Сосуд закупоривали и встряхивали всю ночь на орбитальном шейкере. На следующий день смолу фильтровали и промывали 3х метанолом, 3х DMF, 3х CH_2Cl_2 и в завершение 1х Et_2O . Смолу сушили под вакуумом и использовали в таком виде в следующих реакциях. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение C_{14} -амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы В



В сосуд объемом 40 мл добавляли C_{14} -амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу А (1 г, 0,940 ммоль), 0,2 М 2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)уксусную кислоту в DMF (9,40 мл, 1,880 ммоль) (99026-115), 0,2М HATU (9,40 мл, 1,880 ммоль) в DMF и 0,2 М основания Хунига в DMF (9,40 мл, 3,76 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на орбитальном шейкере всю ночь. На следующий день смолу отфильтровывали и промывали 3х DMF, 3х CH_2Cl_2 , 3х DMF, 1х CH_2Cl_2 и в завершение 1х Et_2O . Неочищенную смолу сушили под высоким вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение соединения примера 11106.

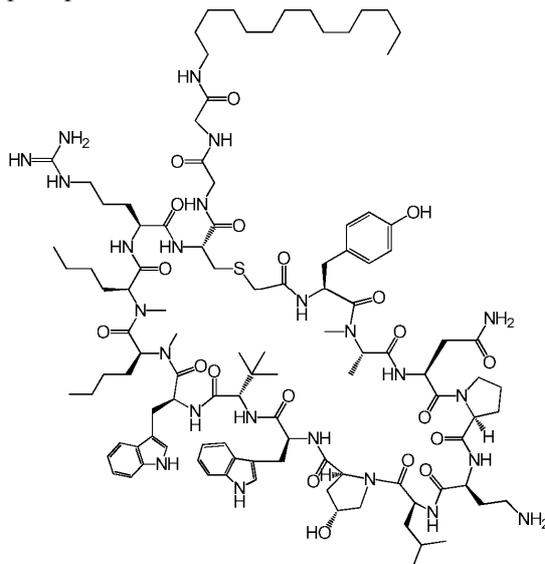


Соединение примера 11106 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C_{14} -амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 13 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,688 мин; ESI-MS(+) m/z 1036,00 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1035,0921 (M+2H); получено: 1035,0925 (M+2H).

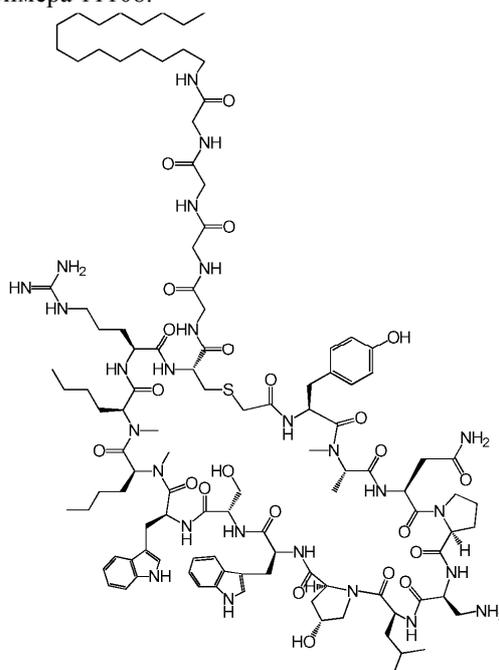
Получение соединения примера 11107.



Соединение примера 11107 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₄-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,883 мин; ESI-MS(+) m/z 1077,47 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1076,6288 (M+2H); получено: 1076,6286 (M+2H).

Получение соединения примера 11108.

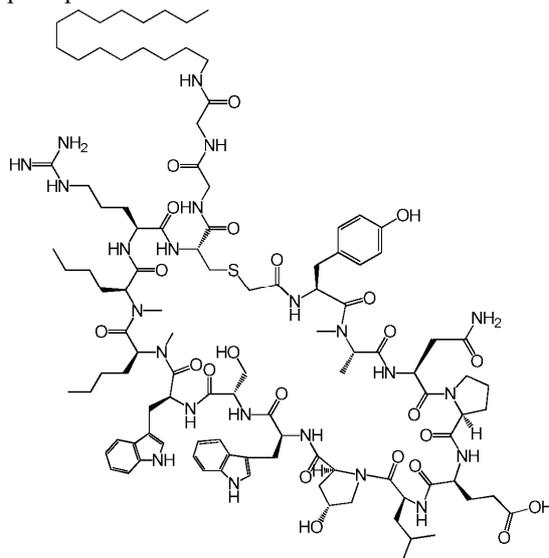


Соединение примера 11108 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения

аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 92%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,185 мин; ESI-MS(+) m/z 1127,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1127,6321 (M+2H); получено: 1127,6329 (M+2H).

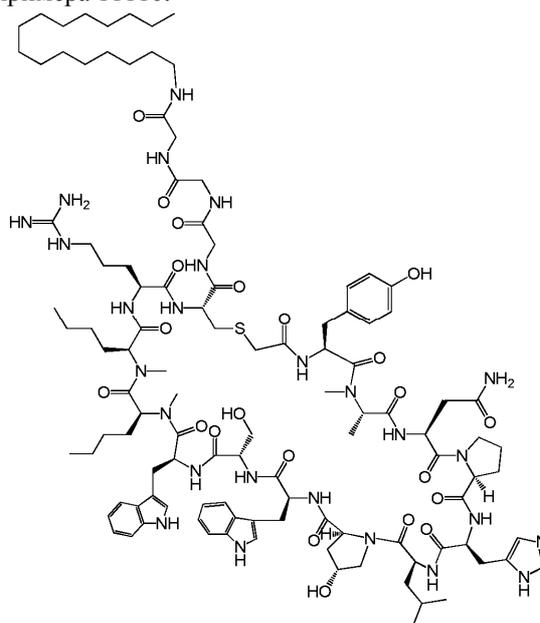
Получение соединения примера 11109.



Соединение примера 11109 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 91%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,091 мин; ESI-MS(+) m/z 1092,87 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1092,1079 (M+2H); получено: 1092,1081 (M+2H).

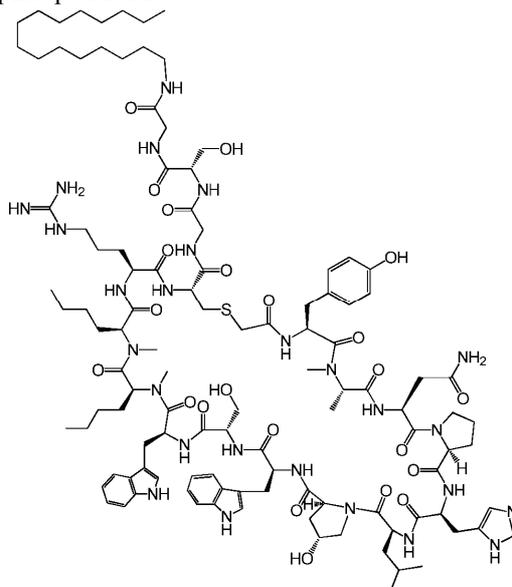
Получение соединения примера 11110.



Соединение примера 11100 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 28 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,488 мин; ESI-MS(+) m/z 1125,34 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1124,6268 (M+2H); получено: 1124,6228 (M+2H).

Получение соединения примера 11111.

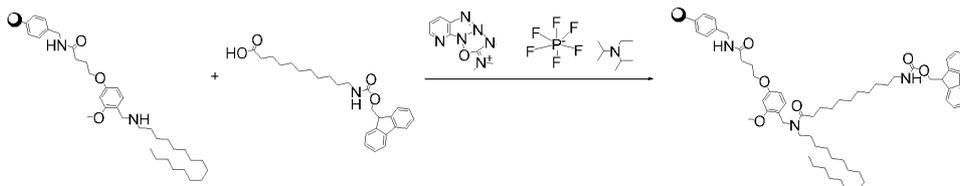


Соединение примера 11111 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного сня-

тия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

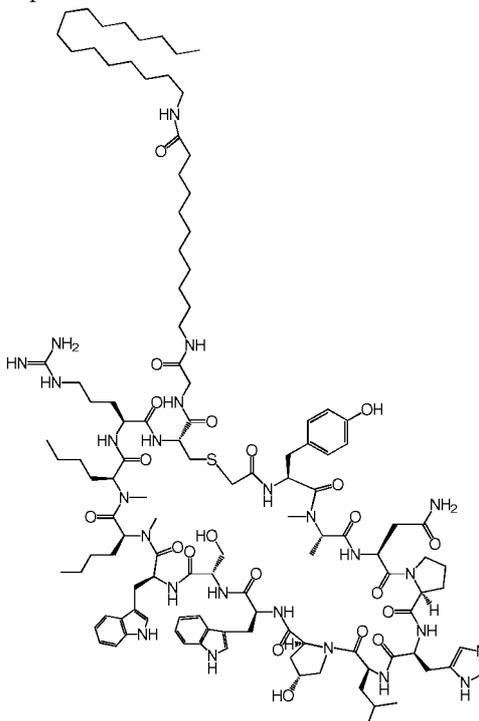
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,473 мин; ESI-MS(+) m/z 1140,55 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1139,6321 (M+2H); получено: 1139,6274 (M+2H).

Получение С₁₆-амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильной АМ смолы С



В сосуд объемом 20 мл добавляли С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу А (600 мг, 0,540 ммоль), 11-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)ундекановую кислоту (457 мг, 1,080 ммоль), DMF (5 мл), 0,2 М НАТУ в DMF (5,40 мл, 1,080 ммоль) и 0,2 М основания Хунига в DMF (5,40 мл, 2,160 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали в течение 24 ч на орбитальном шейкере. Через 24 часа реакционную смесь фильтровали и неочищенную смолу промывали метанолом, 5X DMF, 5X CH₂Cl₂ и в заключение диэтиловым эфиром. Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение соединения примера 11112.

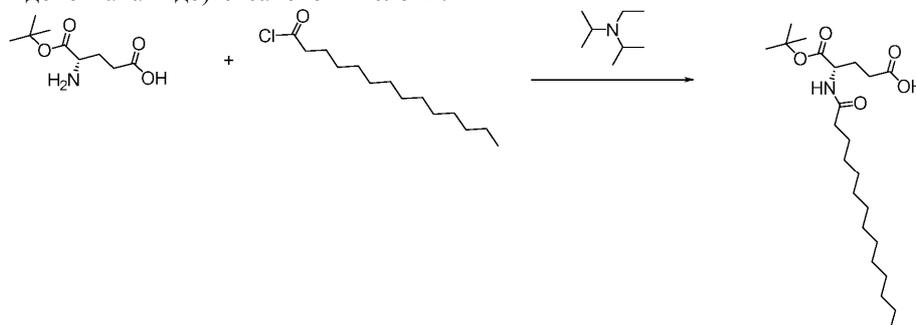


Соединение примера 11112 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25

мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

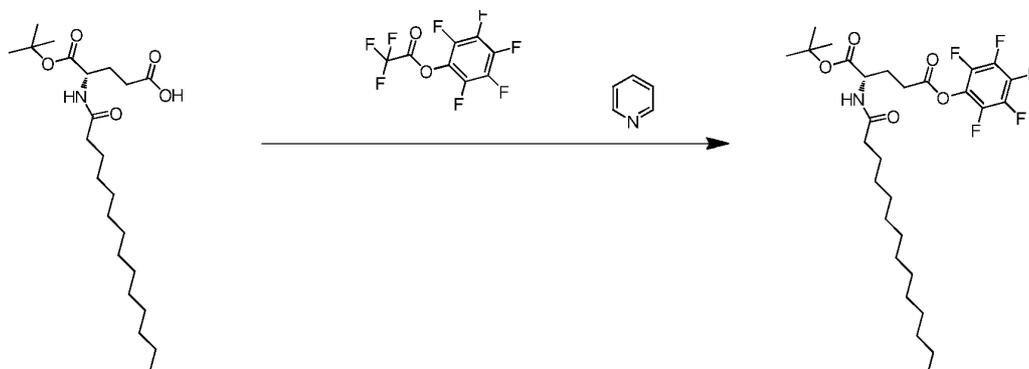
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,958 мин; ESI-MS(+) m/z 1160,02 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1159,1865 (M+2H); получено: 1159,1849 (M+2H).

Получение (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-((S)-5-(трет-бутокси)-5-оксо-4-тетрадеканамидопентанамидо)гексановой кислоты.

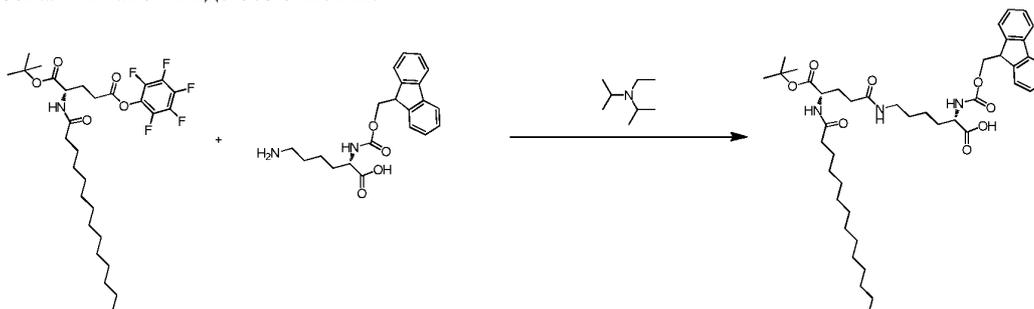


В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли (S)-4-амино-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту (3 г, 14,76 ммоль), CH_2Cl_2 (100 мл), тетрадеканоилхлорид (4,01 г, 16,24 ммоль) и основание Хунига (5,67 мл, 32,5 ммоль). Колбу, которую удерживали под слоем азота, закупоривали и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Через 24 часа реакционную смесь выливали в делительную воронку и промывали нас. хлоридом аммония. Водный слой 3×экстрагировали 10% раствором метанола-хлороформа. Органические фракции объединяли и промывали солевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме с получением (S)-5-(трет-бутокси)-5-оксо-4-тетрадеканамидопентановой кислоты (6,1 г, 14,75 ммоль, выход 100%) в виде густого масла. Это вещество использовали в таком виде на следующей стадии.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 4.50-4.29 (m, 1H), 3.68 (квint. J=6.7 Гц, 1H), 3.09 (q, J=7.5 Гц, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.27-2.06 (m, 2H), 1.73-1.55 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39-1.17 (m, 20H), 1.00-0.80 (m, 3H).



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-5-(трет-бутокси)-5-оксо-4-тетрадеканамидопентановую кислоту (2 г, 4,84 ммоль), DMF (10 мл), перфторфенила 2,2,2-трифторацетат (2,71 г, 9,67 ммоль) и пиридин (0,860 мл, 10,64 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-тетрадеканамидопентандиоат (2,65 г, 4,57 ммоль, выход 95%) использовали в таком виде без очистки.

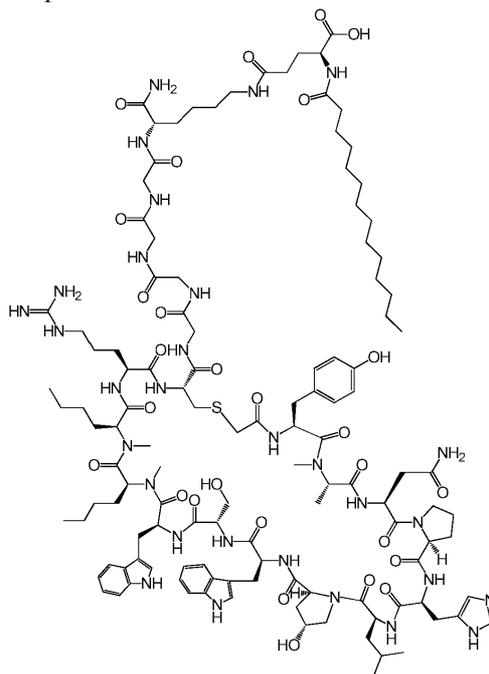


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-2-((((9H-флуорен-9-

ил)метокси)карбонил)амино)-6-аминогексановую кислоту (1,653 г, 4,49 ммоль), DMF (15 мл), (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-тетрадеканамидопентандиоат (2,6 г, 4,49 ммоль) и основание Хунига (0,940 мл, 5,38 ммоль). Колбу закупоривали септой и держали под слоем азота. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 48 ч при к.т. Через 48 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические фракции объединяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенное масло очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием сначала 100% CH_2Cl_2 , затем 5% метанолом в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-((S)-5-(трет-бутокси)-5-оксо-4-тетрадеканамидопентанамидо)гексановой кислоты (2,35 г, 2,92 ммоль, выход 65,1%) в виде вязкого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.78 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.62 (br. s., 2H), 7.41 (t, J=7.4 Гц, 2H), 7.32 (t, J=7.4 Гц, 2H), 6.54 (br. s., 1H), 5.72 (m, 2H), 4.39 (m, 4H), 4.27-4.14 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.26 (br. s., 20H), 0.89 (t, J=6.8 Гц, 3H).

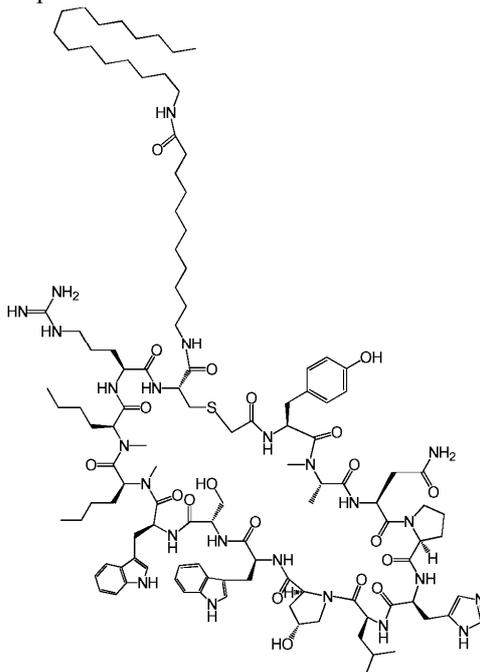
Получение соединения примера 11114.



Соединение примера 11114 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,978 мин; ESI-MS(+) m/z 1275,18 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1274,6803 (M+2H); получено: 1274,6791 (M+2H).

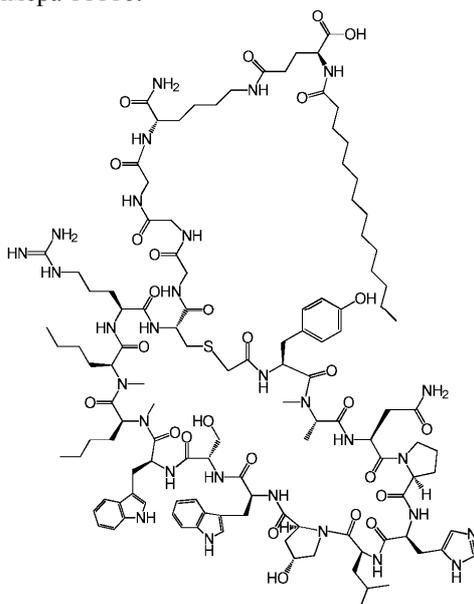
Получение соединения примера 11115.



Соединение примера 11115 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,930 мин; ESI-MS(+) m/z 1131,54 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1130,6758 (M+2H); получено: 1130,6747 (M+2H).

Получение соединения примера 11116.



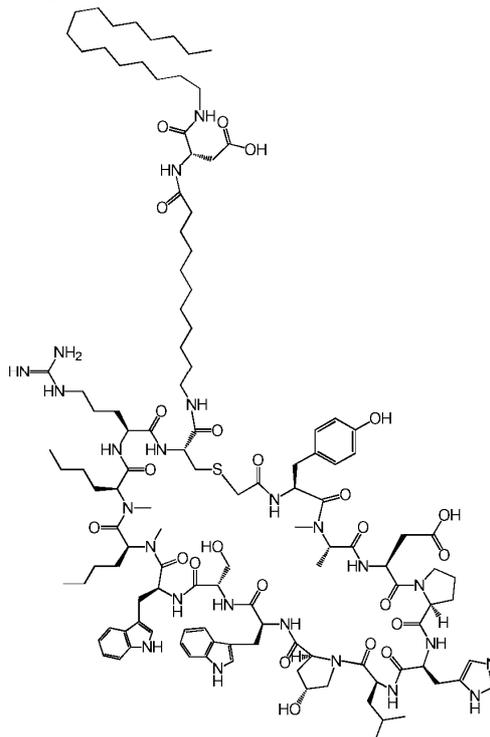
Соединение примера 11116 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,106 мин; ESI-MS(+) m/z 1247,0 (M+2H).

ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1246,1696 (M+2H); получено: 1246,1684 (M+2H).

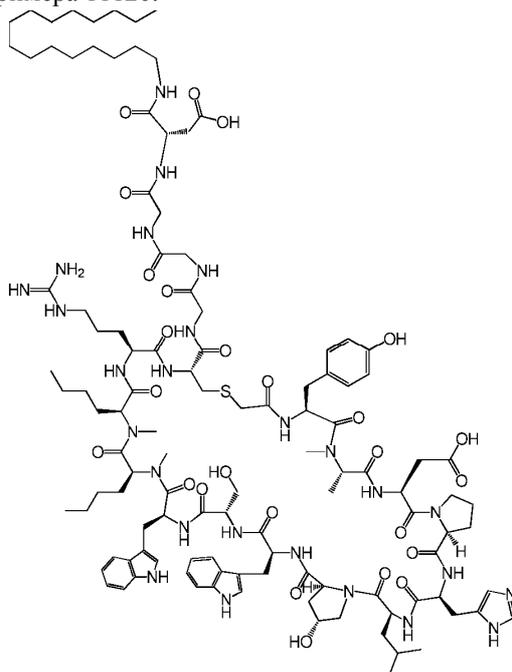
Получение соединения примера 11119.



Соединение примера 11119 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,968 мин; ESI-MS(+) m/z 1189,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1188,6813 (M+2H); получено: 1188,6821 (M+2H).

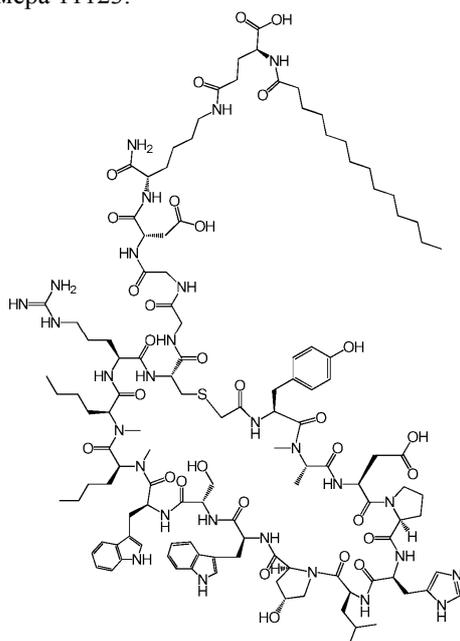
Получение соединения примера 11120.



Соединение примера 11120 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,688 мин; ESI-MS(+) m/z 1183,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1182,6323 (M+2H); получено: 1182,6317 (M+2H).

Получение соединения примера 11123.

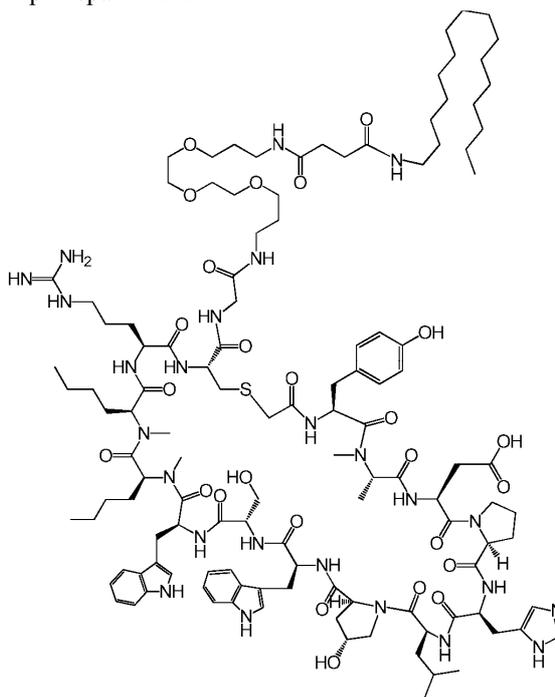


Соединение примера 11123 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,773 мин; ESI-MS(+) m/z 1276,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1275,6643 (M+2H); получено: 1275,6645 (M+2H).

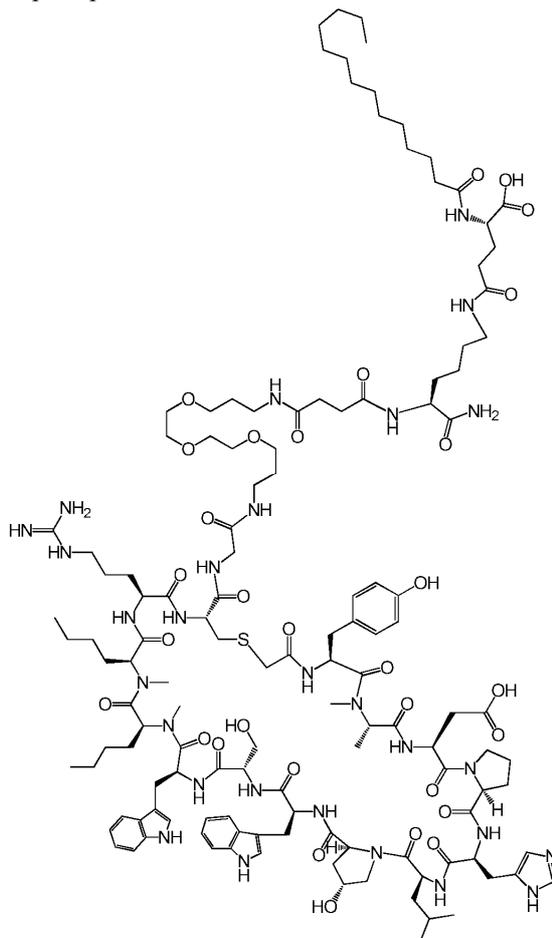
Получение соединения примера 11124.



Соединение примера 11124 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". С₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,405 мин; ESI-MS(+) m/z 1220,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1219,1894 (M+2H); получено: 1219,1888 (M+2H).

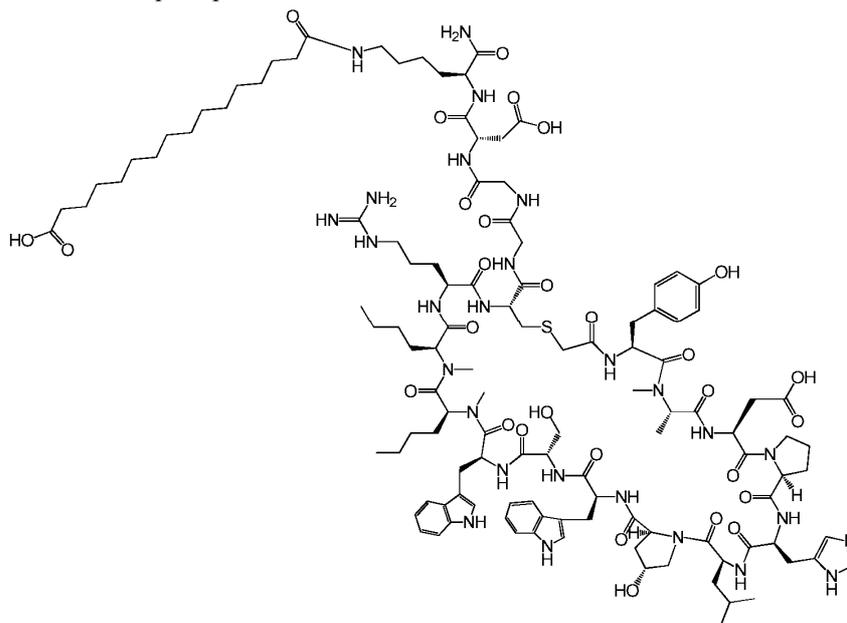
Получение соединения примера 11125.



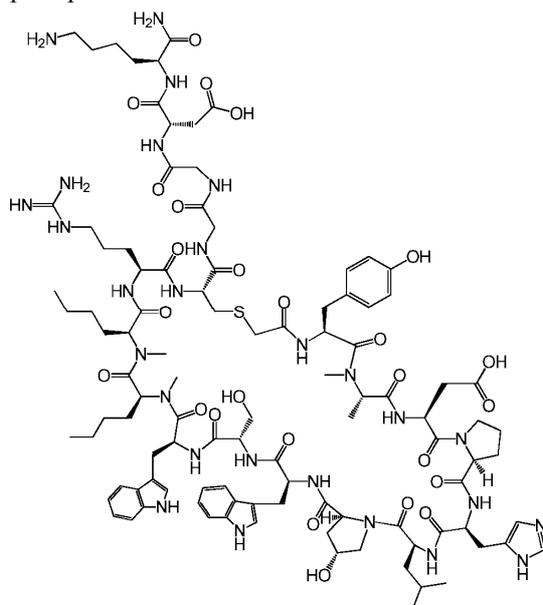
Соединение примера 11125 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу Rink E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,780 мин; ESI-MS(+) m/z 1341,8 (M+2H).

Получение соединения примера 11126.



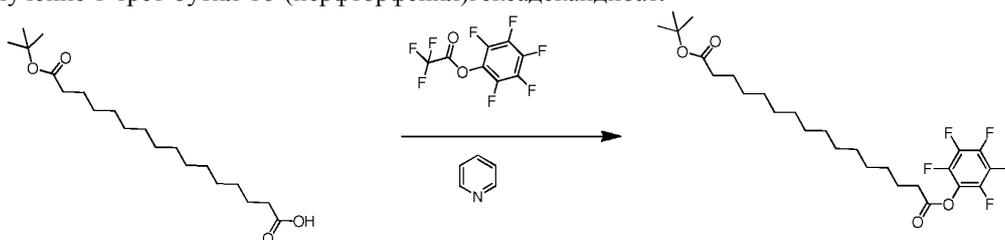
Получение соединения примера 11126A



Соединение примера 11126A получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Смолу Rink использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,625 мин; ESI-MS(+) m/z 1107,0 (M+2H).

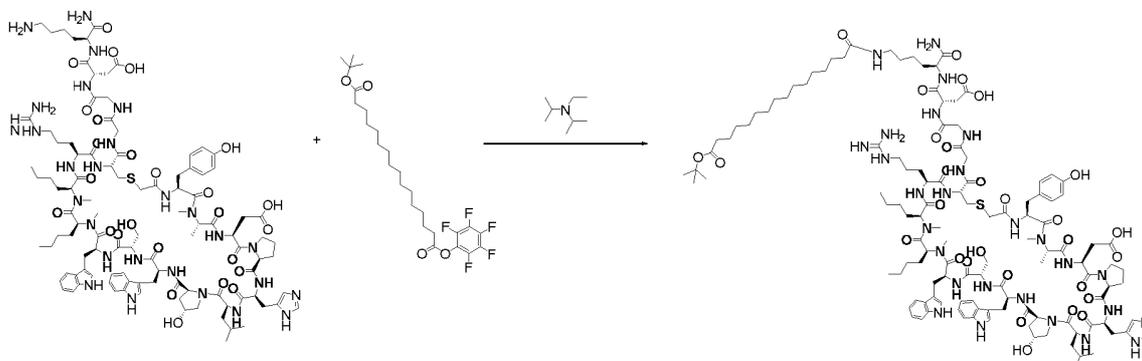
Получение 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоат.



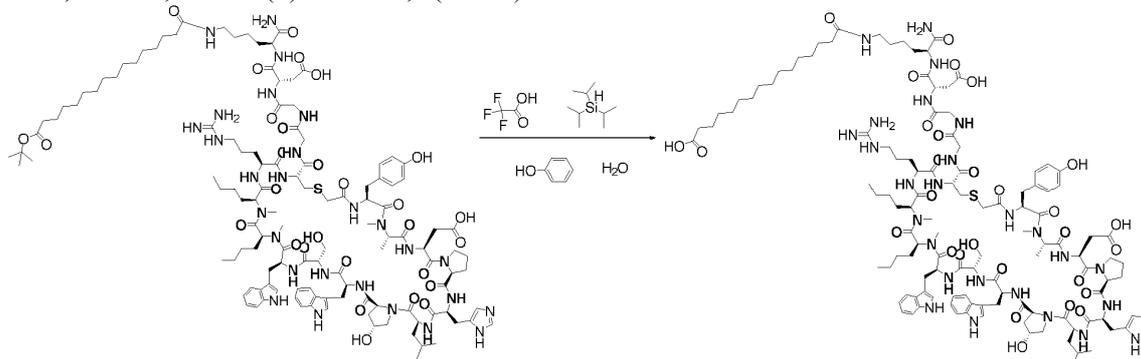
В сосуд объемом 1 драм добавляли 16-(трет-бутокси)-16-оксогексадекановую кислоту (100 мг, 0,292 ммоль), DMF (,8 мл), перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (164 мг, 0,584 ммоль) и пиридин (0,052 мл, 0,642 ммоль). Сосуд закупоривали септой и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день неочищенную реакционную смесь загружали в колонку с силикагелем и очищали с элюированием 5% EtOAc/95% гексана - 30% EtOAc/70% гексана. Требуемый продукт обладал первым пиком элюирования. Очень слабое УФ-определение. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоата (132 мг, 0,260 ммоль, 89% выход) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 2.68 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.79 (s, 2H), 1.59 (s, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (br. s., 18H).

Получение соединения примера 11126B



В сосуд объемом 1 драм добавляли соединение примера 11126A (27 мг, 0,012 ммоль), DMF (,7 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (9,47 мг, 0,073 ммоль) и 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоат (11,18 мг, 0,022 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться всю ночь при к.т. На следующий день реакцию завершали анализом при помощи LC/MS. Неочищенную реакционную смесь выливали в диэтиловый эфир и образовывался осадок. Этот осадок собирали центрифугированием и диэтиловый эфир декантировали. Неочищенное твердое вещество 14 мг переносили на следующую стадию в таком виде без очистки. Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,428 мин; ESI-MS(+) m/z 1269,3 (M+2H).

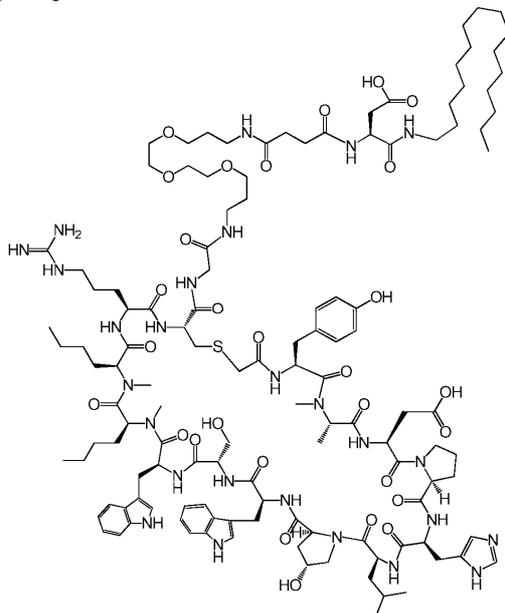


В сосуд объемом 1 драм добавляли соединение примера 11126B (14 мг, 5,52 мкмоль) и 0,8 мл стандартного раствора расщепления. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и за реакцией наблюдали методом LC/MS. Реакцию завершали и неочищенную реакционную смесь выливали в 15 мл диэтилового эфира. Полученное твердое вещество собирали после центрифугирования. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30x100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6

мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,040 мин; ESI-MS(+) m/z 1241,1 (M+2H), ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1240,1458 (M+2H); получено: 1240,1445 (M+2H).

Получение соединения примера 11128.

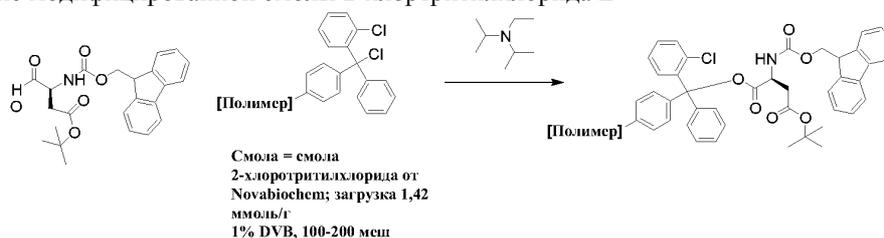


Соединение примера 11128 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". C₁₆-амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокс)бутирильную АМ смолу С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 20 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,3%.

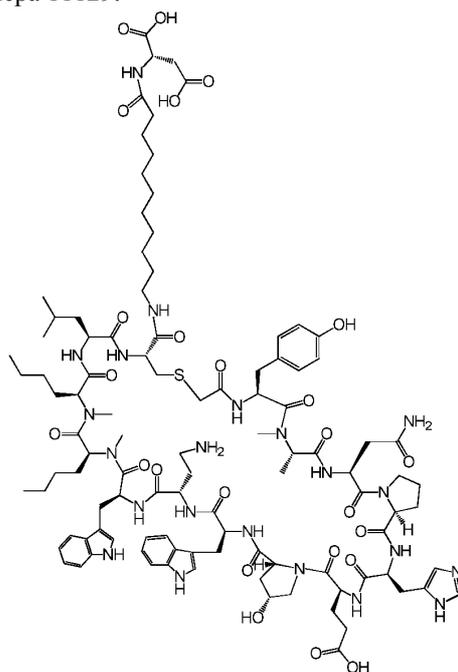
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,568 мин; ESI-MS(+) m/z 1277,8 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида Е



В сцинтилляционный сосуд объемом 20 мл добавляли (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутокс)-4-оксобутановую кислоту (0,370 г, 0,9 ммоль), смолу 2-хлортритила с загрузкой 1,42 ммоль/г (2,057 г, 2,88 ммоль), CH₂Cl₂ (15 мл) и основание Хунига (1,022 мл, 5,85 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на орбитальном шейкере всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь разбавляли 2 мл метанола и встряхивали в течение дополнительных 2 ч. Смолу затем отфильтровывали, промывали DMF 3х, CH₂Cl₂ 4х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,44 мэкв./г.

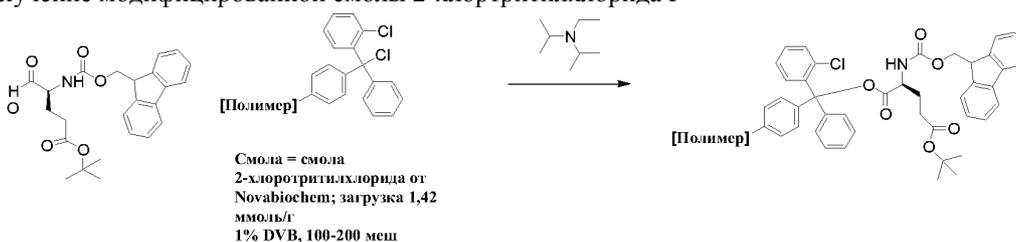
Получение соединения примера 11129.



Соединение примера 11129 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 48 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,6%.

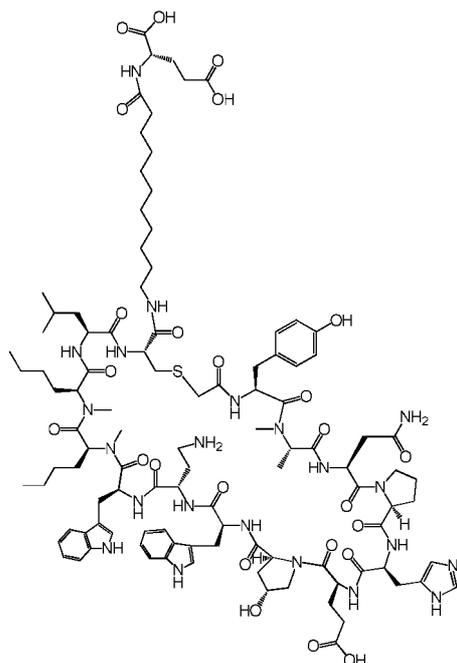
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,828 мин; ESI-MS(+) m/z 1070,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1069,5426 (M+2H); получено: 1069,5392 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида F



В сцинтилляционный сосуд объемом 20 мл добавляли (S)-2-((((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутоксигруппа)-5-оксопентановую кислоту (0,383 г, 0,9 ммоль), смолу 2-хлортритила с загрузкой 1,42 ммоль/г (2,057 г, 2,88 ммоль), CH₂Cl₂ (15 мл) и основание Хунига (1,022 мл, 5,85 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на орбитальном шейкере всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь разбавляли 2 мл метанола и встряхивали в течение дополнительных 2 ч. Смолу затем отфильтровывали, промывали DMF 3х, CH₂Cl₂ 4х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,44 мэкв./г.

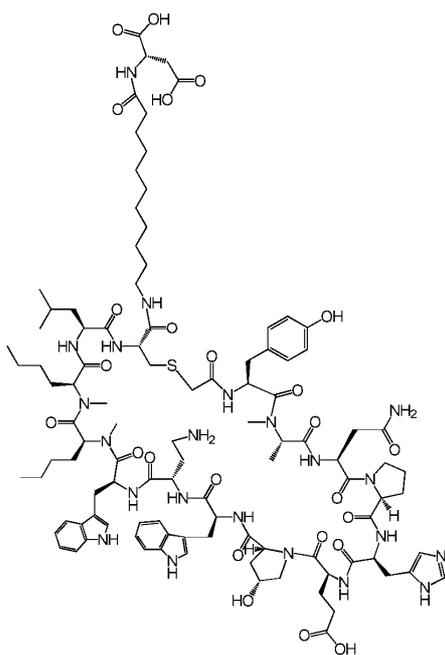
Получение соединения примера 11130.



Соединение примера 11130 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 32 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,803 мин; ESI-MS(+) m/z 1077,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1076,5504 (M+2H); получено: 1076,5462 (M+2H).

Получение соединения примера 11131.

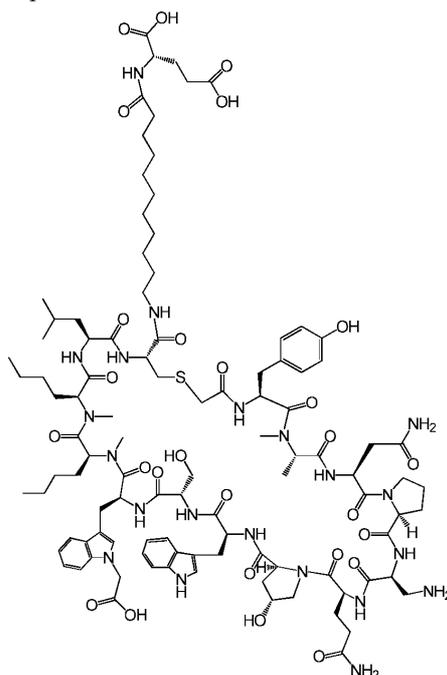


Соединение примера 11131 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,720 мин; ESI-MS(+) m/z 1067,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1066,0321 (M+2H); получено: 1066,0323 (M+2H).

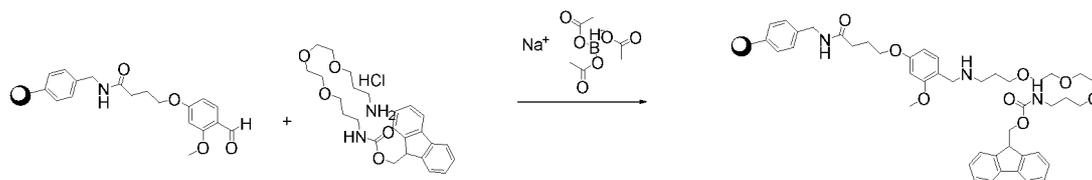
Получение соединения примера 11132.



Соединение примера 11132 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,725 мин; ESI-MS(+) m/z 1074,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1073,0399 (M+2H); получено: 1073,0393 (M+2H).

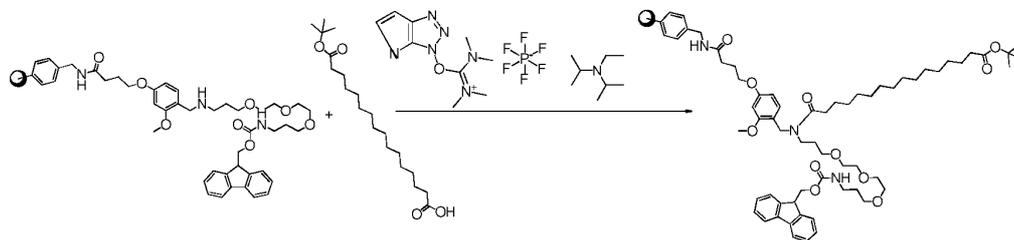
Получение PEG амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильной АМ смолы D.



В сосуд под давлением объемом 50 мл добавляли 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирильную АМ смолу с загрузкой 0,94 ммоль/г (1,5 г, 1,350 ммоль), (9H-флуорен-9-ил)метил(3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил)карбамата гидрохлорид (0,711 г, 1,485 ммоль), триацетоксигидроборат натрия (1,431 г, 6,75 ммоль), DMF (20 мл) и уксусную кислоту (,2 мл). Колбу закупоривали и

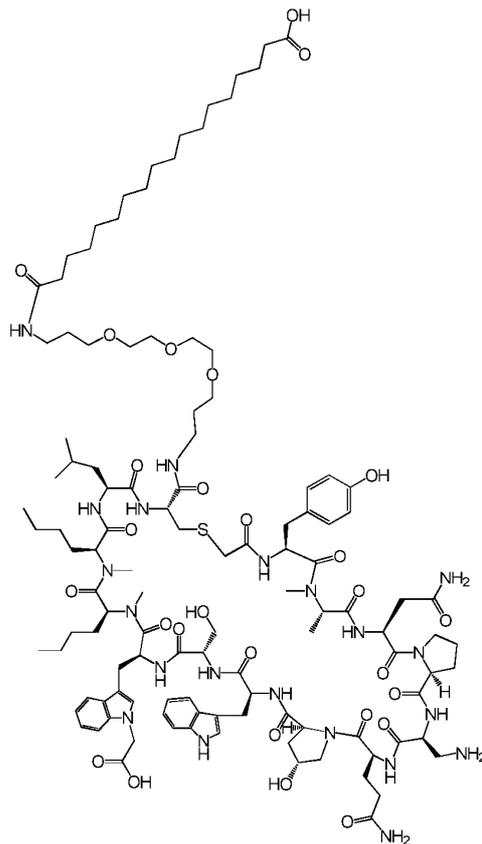
встряхивали всю ночь на шейкере с запрокидывающим действием. На следующий день смолу отфильтровывали и промывали метанолом 2х, DMF 3х и CH_2Cl_2 4 х. Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение PEG амин-модифицированной 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирьной АМ смолы Е.



В сосуд объемом 7 мл добавляли PEG амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирьную АМ смолу D (0,222 г, 0,2 ммоль), 16-(трет-бутоксигексадекановую кислоту (0,137 г, 0,400 ммоль), HATU (2,000 мл, 0,400 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,000 мл, 0,800 ммоль) и DMF (4 мл). Сосуд встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день смолу фильтровали и промывали DMF 3 х и CH_2Cl_2 4 х, затем Et_2O . Смолу сушили всю ночь под вакуумом. Предположительная загрузка составляла 0,94 ммоль/г и ее использовали в таком виде на следующих стадиях.

Получение соединения примера 11133.

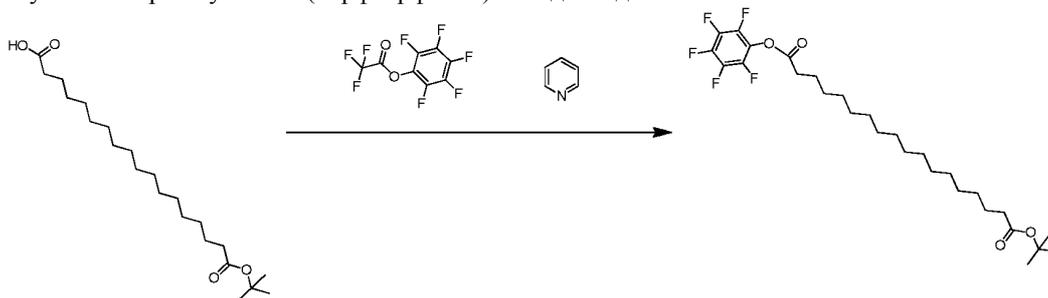


Соединение примера 11133 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". PEG амин-модифицированную 4-(4-формил-3-метоксифенокси)бутирьную АМ смолу Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент 15-100% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3 мг, а его расчет-

ная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99,6%.

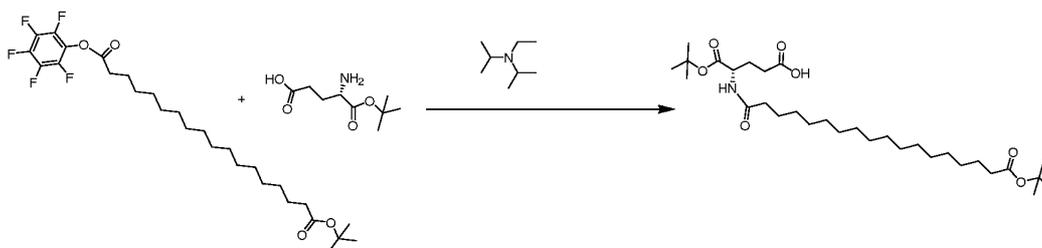
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,353 мин; ESI-MS(+) m/z 1167,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1166,1391 (M+2H); получено: 1166,1370 (M+2H).

Получение 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоата.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановую кислоту (807 мг, 2,178 ммоль), N,N-диметилформаид (8 мл), пиридин (379 мг, 4,79 ммоль) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (1220 мг, 4,36 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (1,1 г, 2,050 ммоль, выход 94%) использовали в таком виде без очистки.

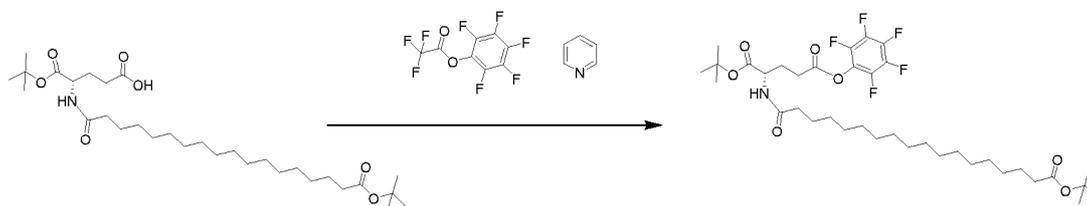
Получение (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.



В сцинтилляционный сосуд объемом 20 мл добавляли 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (500 мг, 0,932 ммоль), (S)-4-амино-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту (189 мг, 0,932 ммоль), N,N-диметилформаид (3 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (157 мг, 1,211 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ 3х. Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенное масло (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (518 мг, 0,932 ммоль, выход 100%) использовали в таком виде без очистки.

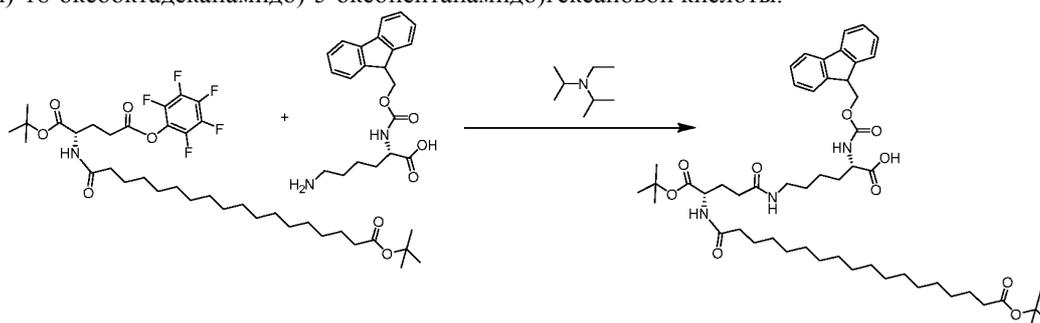
¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 6.33 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.24 (m, 5H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m, 5H), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (m, 23H).

Получение (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоата.



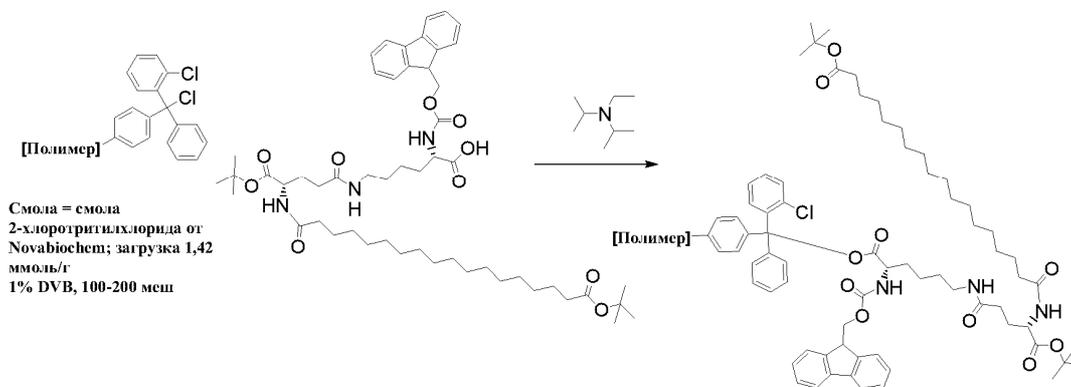
В сцинтилляционный сосуд объемом 20 мл добавляли (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (518 мг, 0,932 ммоль), N,N-диметилформаид (3 мл), пиридин (162 мг, 2,050 ммоль) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (522 мг, 1,864 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ 3х. Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенное масло (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоат (670 мг, 0,928 ммоль, выход 100%) использовали в таком виде на следующей стадии.

Получение (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)гексановой кислоты.



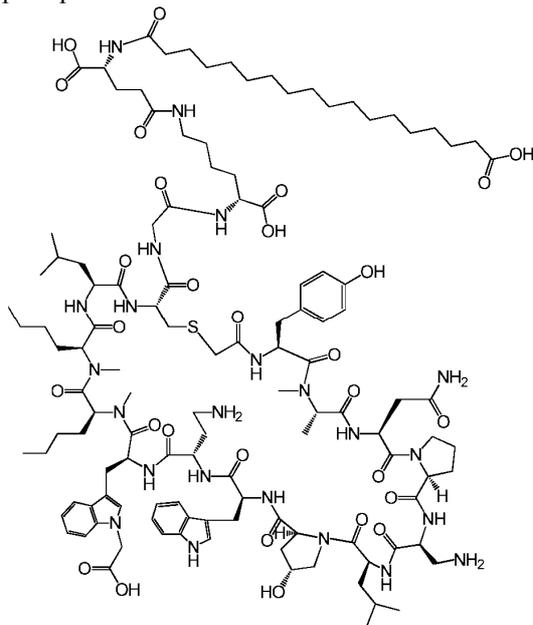
В сосуд объемом 1 драм добавляли (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоат (330 мг, 0,457 ммоль), N,N-диметилформамид (2 мл), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (177 мг, 1,372 ммоль) и (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-аминогексановую кислоту (168 мг, 0,457 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические фракции объединяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенное масло очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием сначала 100% CH_2Cl_2 , затем 5% метанолом в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)гексановой кислоты (106 мг, 0,117 ммоль, выход 25,6%) в виде вязкого масла. Колонка PHENOMENEX-LUNA 2.0×30 мм, размер частиц 3 мкм; подвижная фаза А: 10:90 метанол:вода с 10 мМ трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 90:10 метанол:вода с 10 мМ трифторуксусной кислотой; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 5 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм. Анализ LCMS: время удерживания=5,740 мин; ESI-MS(+) m/z 906,86 (M+H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида G.



В скintилляционный сосуд объемом 20 мл добавляли смолу 2-хлортритила с загрузкой 1,42 ммоль/г (267 мг, 0,374 ммоль), CH_2Cl_2 (4 мл), (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-6-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)гексановую кислоту (106 мг, 0,117 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (106 мг, 0,819 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день реакцию заканчивали добавлением 2 мл метанола и встряхивали колбу в течение дополнительных 2 ч. Смолу затем фильтровали и промывали CH_2Cl_2 , DMF 3х, CH_2Cl_2 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,44 мэкв./г.

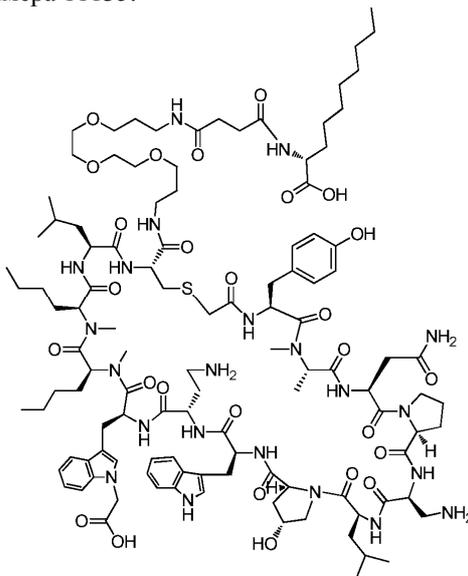
Получение соединения примера 11134.



Соединение примера 11134 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 30 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 26 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,280 мин; ESI-MS(+) m/z 1222,0 (M+2H).

Получение соединения примера 11135.

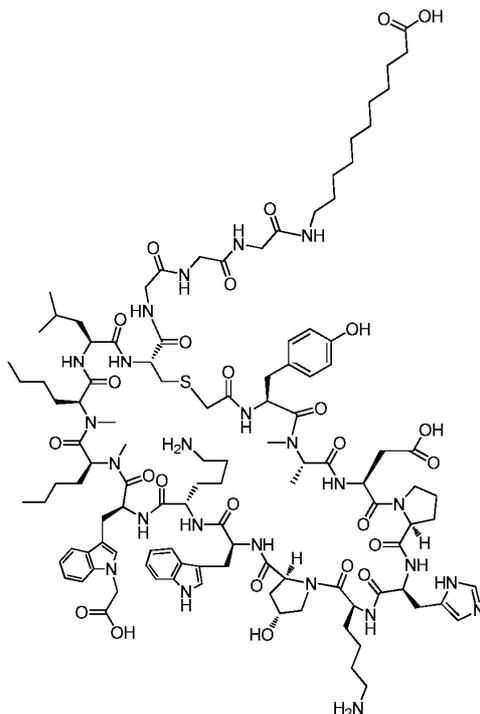


Соединение примера 11135 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила D использовали в этом

синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,141 мин.

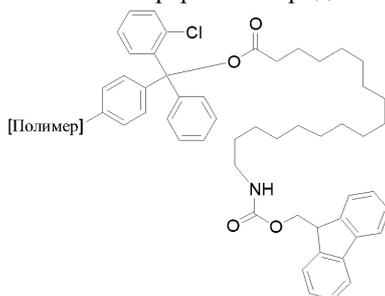
Получение соединения примера 11136.



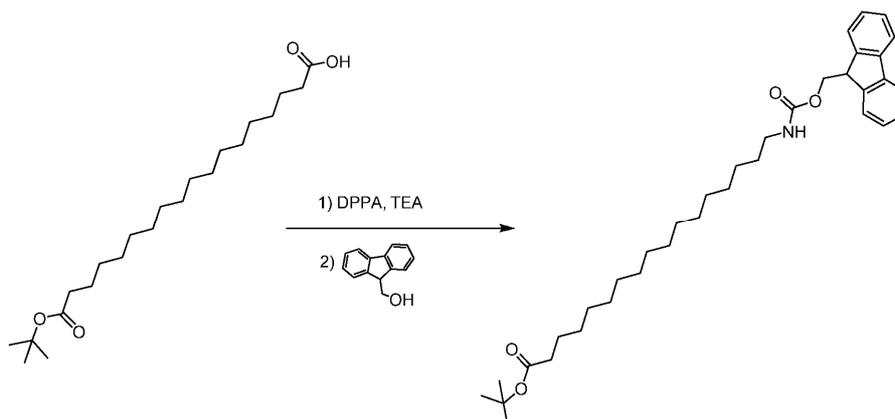
Соединение примера 11136 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,930 мин; ESI-MS(+) m/z 1141,0969 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида Н



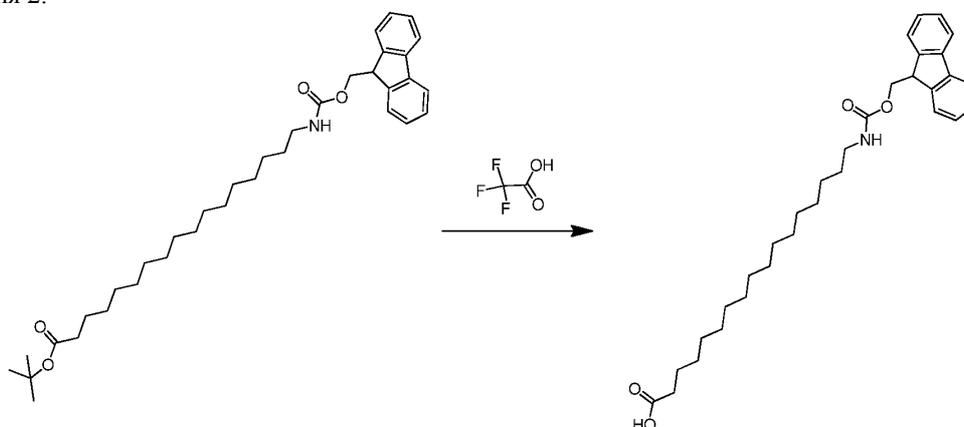
Стадия 1.



Дифенилфосфоразидат (1,738 мл, 8,04 ммоль) добавляли к раствору 18-(трет-бутоксн)-18-оксооктадекановой кислоты (1,49 г, 4,02 ммоль) и триэтиламина (1,115 мл, 8,04 ммоль) в толуоле (16,08 мл) при комнатной температуре. Полученную в результате смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили 5% раствором лимонной кислоты. Смесь концентрировали до половины объема в вакууме, а затем экстрагировали 3 раза дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и использовали на 40 г ISCO картридже с силикагелем. Продукт элюировали градиентом 0-25% этилацетат/гексан. Одинаковые фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-17-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)гептадеканоата (0,384 г, 0,681 ммоль, выход 16,94%) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.78 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.61 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.33 (td, $J=7.4, 1.0$ Гц, 2H), 4.41 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.24 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 3.20 (q, $J=6.8$ Гц, 2H), 2.21 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.61-1.48 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (s, 24H).

Стадия 2.



Трифторуксусную кислоту (1,5 мл, 19,47 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-17-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)гептадеканоата (0,375 г, 0,665 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционная смесь становилась темной из желтой через 2 мин. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию проверяли при помощи 1H ЯМР и определяли на данный момент как завершённую. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Полученный в результате остаток переносили в 5 мл дихлорметана и снова концентрировали. Этот процесс повторяли 3 раза и полученное в результате желтое твердое вещество сушили под вакуумом всю ночь. 17-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)гептадекановую кислоту выделяли в количественном выходе в виде желтого твердого вещества.

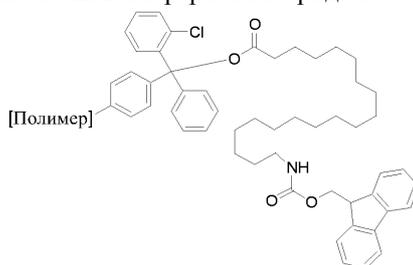
1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.78 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.41 (t, $J=7.4$ Гц, 2H), 7.33 (td, $J=7.5, 1.1$ Гц, 2H), 4.41 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.27-4.19 (m, 1H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.36 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.55-1.40 (m, 2H), 1.27 (br. s., 24H).

Стадия 3.



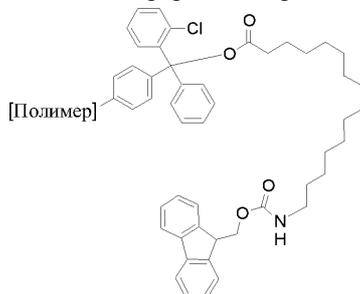
В сосуд объемом 20 мл добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (1,605 г, 1,926 ммоль) и 7 мл дихлорметана для набухания смолы. 9-(((16-карбоксихексадецил)карбамоил)окси)метил-9H-флуорен-1-илий (0,305 г, 0,602 ммоль) в 5 мл дихлорметана и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,841 мл, 4,82 ммоль) добавляли в содержащий смолу сосуд. Сосуд закупоривали и встряхивали всю ночь при комнатной температуре на шейкере с запрокидывающим действием. На следующий день реакционную смесь разбавляли 5 мл метанола и сосуд встряхивали в течение 2 ч для гашения любой непрореагировавшей смолы хлортритила. Смолу фильтровали и промывали трижды DMF, 3 раза CH_2Cl_2 и в завершение Et_2O . Полученную в результате смолу сушили на воздухе и использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,44 экв./г.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида I.



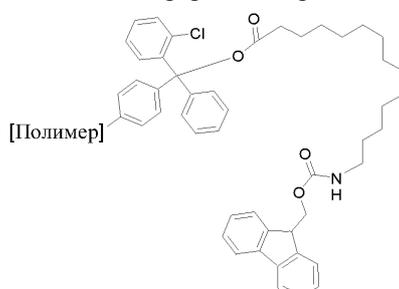
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила А.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида J.



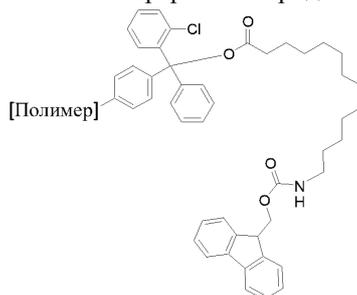
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида J получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила А.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида К.



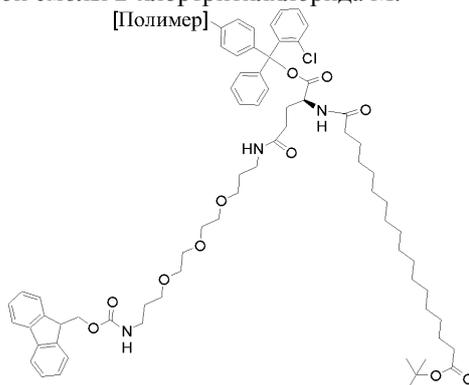
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида К получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила А.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида L.

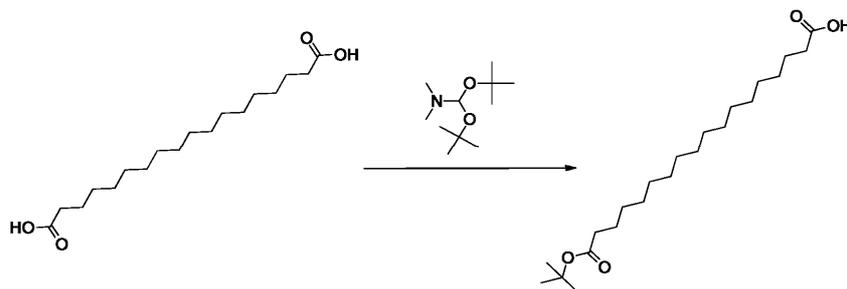


Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида L получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила А.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида М.



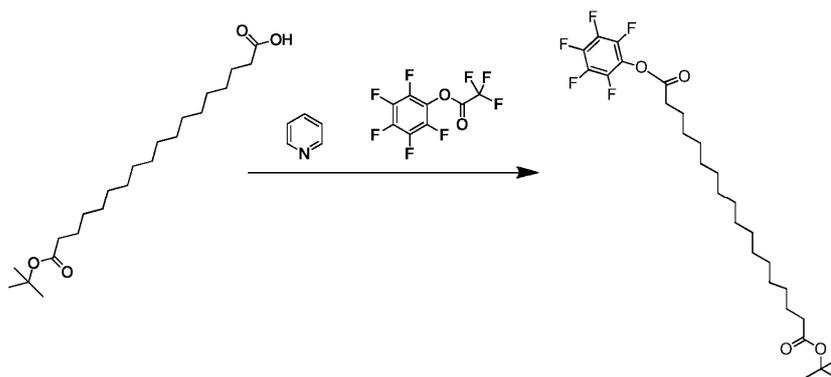
Стадия 1. Получение 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты:



Суспензию октадекандиоевой кислоты (15 г, 47,7 ммоль) в толуоле (191 мл) доводили до температуры образования флегмы в 3-горлой круглодонной колбе объемом 1 л. Если вся кислота была в растворе, по каплям добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамин (22,87 мл, 95 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Реакцию останавливали через 20 полных часов нагревания. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, что приводило к осаждению твердых веществ. Смесь фильтровали вакуумной фильтрацией. Полученное в результате белое твердое вещество суспендировали в 200 мл дихлорметане и перемешивали в течение 15 мин. Оставшиеся твердые вещества удаляли вакуумной фильтрацией. Собранные твердые вещества снова суспендировали в дихлорметане и перемешивали в течение 15 мин. После второй фильтрации объединенные фильтраты концентрировали в вакууме и полученный в результате белый порошок сушили под вакуумом. 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановую кислоту (10,14 г, 27,4 ммоль, выход 57,4%) выделяли в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 2.35 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.21 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.70-1.52 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.22 (m, 24H).

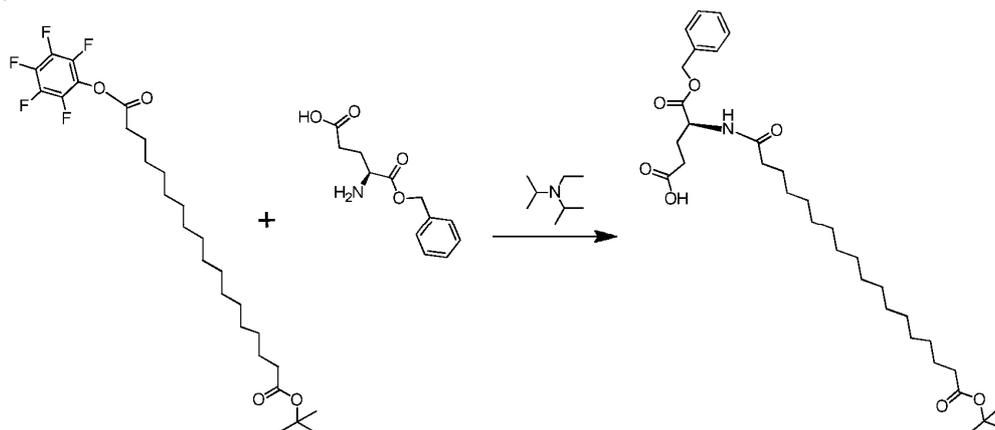
Стадия 2.



В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 18-(трет-бутокс)-18-оксооктадекановую кислоту (8,58 г, 23,15 ммоль), пиридин (4,68 мл, 57,9 ммоль), DMF (50 мл) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (7,96 мл, 46,3 ммоль). Колбу закупоривали септой, сохраняли в атмосфере азота и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали трижды CH_2Cl_2 . Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 0% этилацетата/100% гексана - 55% этилацетата/45% гексана. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (8,37 г, 15,60 ммоль, выход 67,4%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 2.66 (t, $J=7.5$ Гц, 2H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 24H).

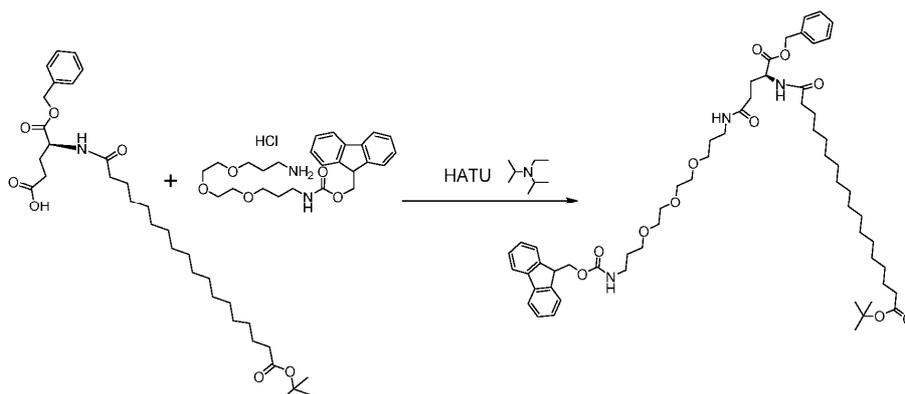
Стадия 3.



В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (14,2 г, 26,5 ммоль), N-GLU-OBZL (5,71 г, 24,06 ммоль), DMF (160 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (12,60 мл, 72,2 ммоль). Колбу закупоривали септой и сохраняли в атмосфере азота и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь была гетерогенной. Через 25 ч реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием градиентом 0-7% $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-5-(бензилокси)-4-(18-(трет-бутокс)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (7,74 г, 13,12 ммоль, выход 54,6%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 6.28 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.70 (td, $J=8.0, 5.0$ Гц, 1H), 2.46-2.32 (m, 2H), 2.22 (q, $J=7.9$ Гц, 5H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.60 (dt, $J=15.3, 7.4$ Гц, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.25 (m, 24H).

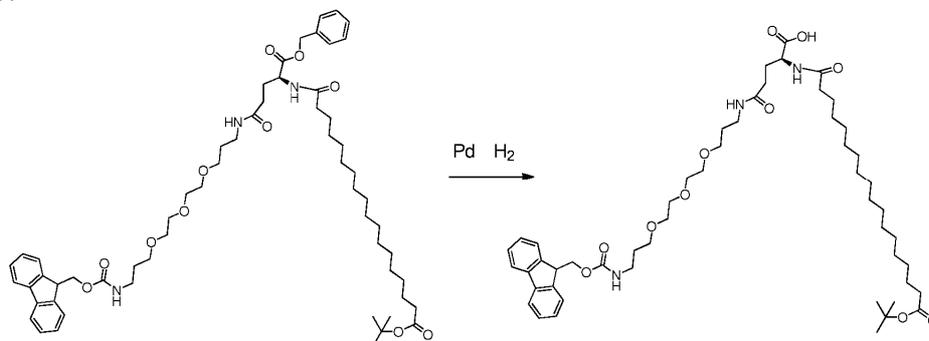
Стадия 4.



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (S)-5-(бензилокси)-4-(18-(трет-бутокс)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентамовую кислоту (1,69 г, 2,87 ммоль), дихлорметан (14,33 мл), (9H-флуорен-9-ил)метил(3-(2-(2-(3-аминопропокси)этокси)этокси)пропил)карбамата гидрохлорид (1,373 г, 2,87 ммоль), 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоуроний гексафторфосфат (V) (1,416 г, 3,72 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,497 мл, 8,60 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакцию завершали анализом при помощи LC/MS. Растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 20% ацетоном/гексаном - 60% ацетоном/40% гексаном. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-трет-бутил-22-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19,24-триоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18,23-триазахентетраоктан-41-оата (2,54 г, 2,504 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества.

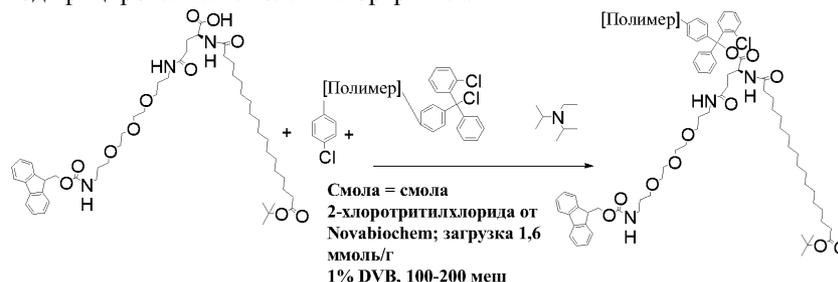
^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.76 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.61 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.36-7.28 (m, 7H), 6.83 (d, J=7.3 Гц, 1H), 6.54 (br. s., 1H), 5.51-5.43 (m, 1H), 5.21-5.10 (m, 2H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.40 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.25-4.17 (m, 1H), 3.65-3.48 (m, 12H), 3.37-3.25 (m, 4H), 2.23-2.18 (m, 7H), 2.07-1.94 (m, 1H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.30-1.23 (m, 24H).

Стадия 5.



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли (S)-трет-бутил-22-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19,24-триоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18,23-триазахентетраоктан-41-оат (0,95 г, 0,937 ммоль), метанол (20 мл) и 10% палладированный уголь (0,100 г, 0,094 ммоль). Колбу закупоривали септой и заполняли водородом при помощи баллона. Смесь оставляли перемешиваться всю ночь. Реакцию проверяли LC/MS и она была завершена. Реакционную смесь фильтровали через целит с удалением катализатора и фильтрат выпаривали в вакууме с получением (S)-22-(18-(трет-бутокс)-18-оксооктадеканамидо)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19-диоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18-диазатрикозан-23-оевой кислоты (0,76 г, 0,822 ммоль, выход 88%). Это вещество использовали в таком виде без очистки. LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+=925,10$.

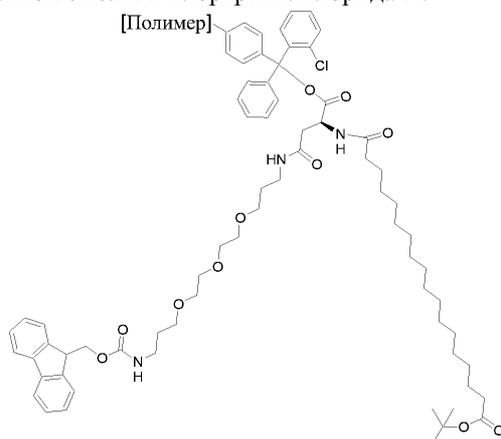
Стадия 6: модифицированная смола 2-хлортритила М.



В сосуд объемом 75 мл с пептидом добавляли смолу 2-хлортритилхлорида (1,580 г, 2,53 ммоль) и

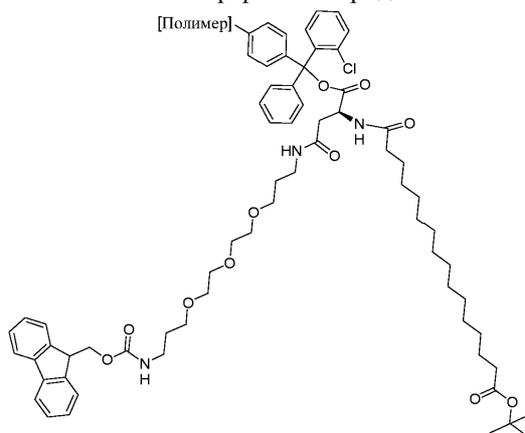
дихлорметан (15,80 мл). Через 10 мин добавляли (S)-22-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19-диоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18-дiazатрикозан-23-оевую кислоту (0,73 г, 0,790 ммоль), 1-хлор-4-метилбензол (0,093 мл, 0,790 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,101 мл, 6,32 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 45 мин. При помощи анализа LC/MS сравнения соотношения внутреннего стандарта 1-хлор-4-метилбензола (68,1 мг, 0,538 ммоль) и исходной кислоты наблюдали завершение реакции или полное израсходование кислоты. Смолу затем разбавляли 20 мл 9:1 раствором метанола/основания Хунига, быстро фильтровали и промывали DMF трижды, 3 раза CH_2Cl_2 и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,5 экв./г.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида N.



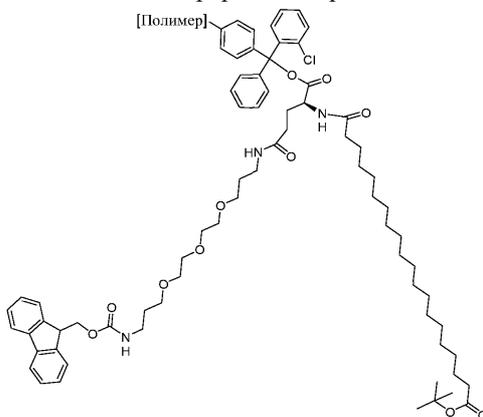
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида N получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила M.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида O.



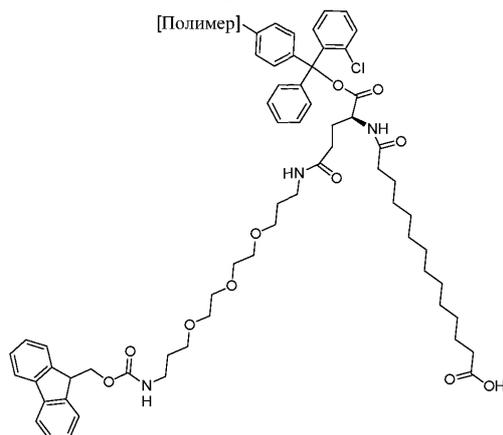
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида O получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила M.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида P.



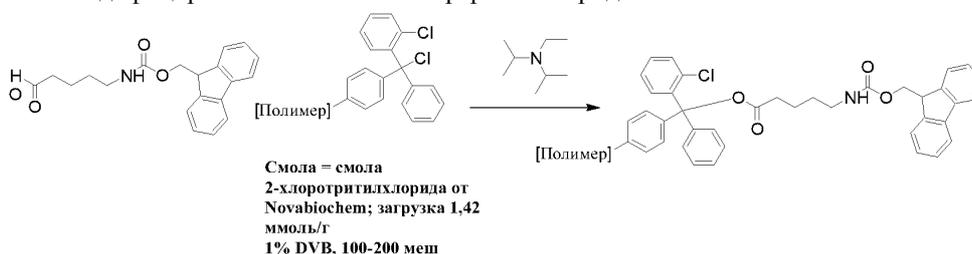
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида P получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила M.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида Q.



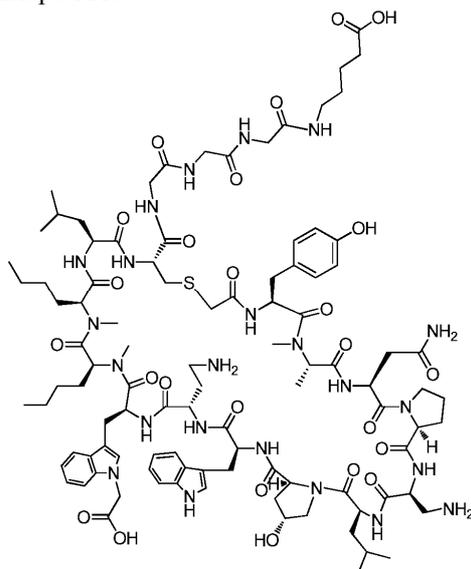
Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Q получали, следуя аналогичной методике, описанной для модифицированной смолы 2-хлортритила M.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида R.



В сосуд с пептидом добавляли 5-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)аминопентановую кислоту (118 г, 0,348 ммоль), смолу хлортритила (0,795 г, 1,113 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,424 мл, 2,434 ммоль) и CH_2Cl_2 (6 мл). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день реакцию заканчивали добавлением 3 мл метанола и встряхивали колбу в течение дополнительных 2 ч. Смолу затем фильтровали и промывали CH_2Cl_2 , DMF 3x, CH_2Cl_2 3x и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,44 мэкв./г для получения требуемых продуктов.

Получение соединения примера 11137.

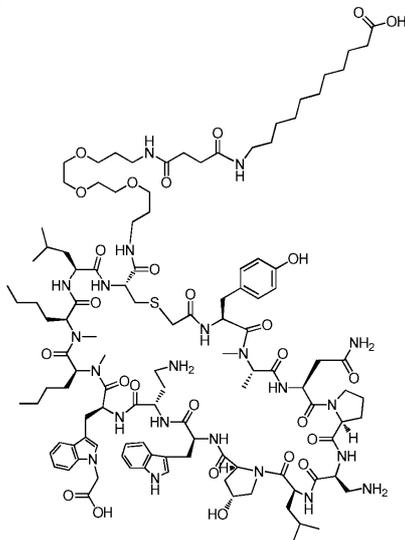


Соединение примера 11137 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила R использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка:

XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 92,2%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,120 мин.

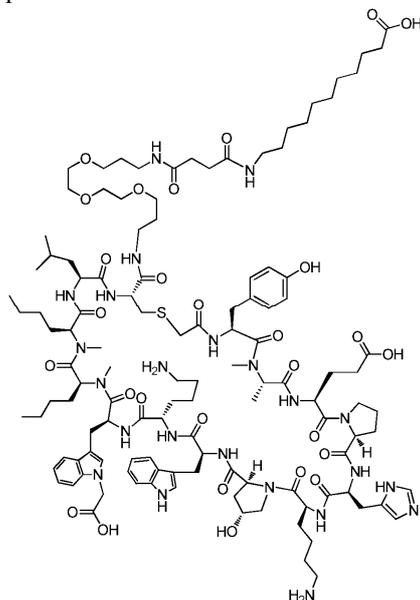
Получение соединения примера 11138.



Соединение примера 11138 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,641 мин; ESI-MS(+) m/z 1159,1391 (M+2H).

Получение соединения примера 11139.

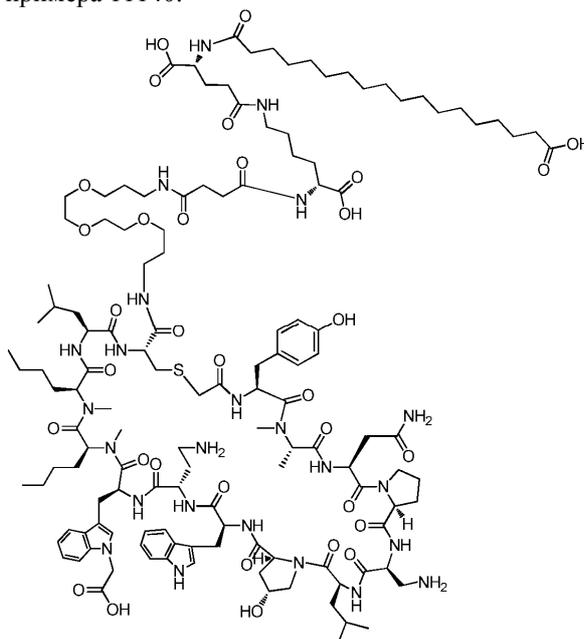


Соединение примера 11139 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,286 мин; ESI-MS(+) m/z 1213,6656 (M+2H).

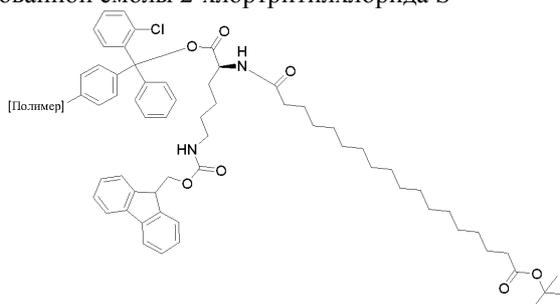
Получение соединения примера 11140.



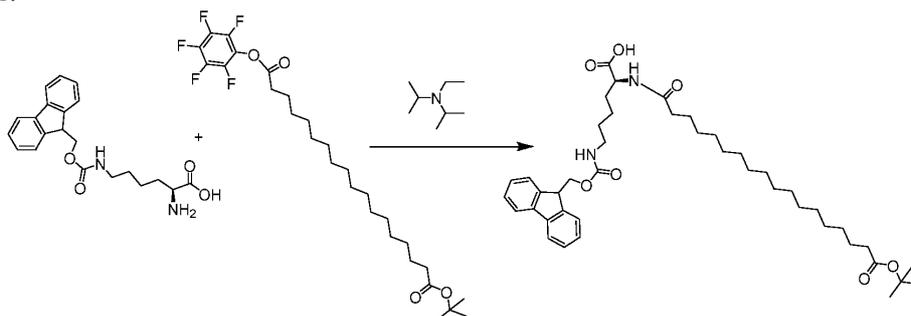
Соединение примера 11140 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,435 мин.

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида S



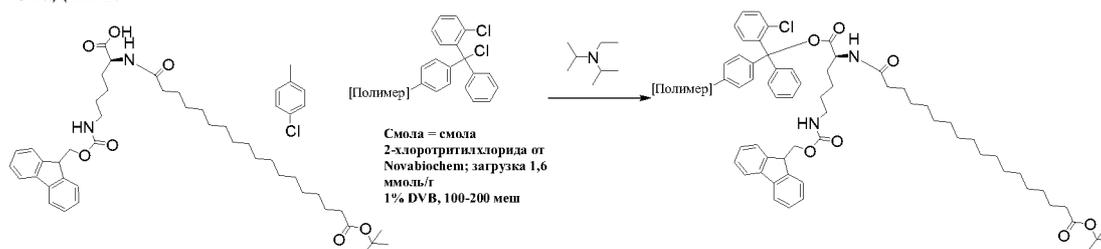
Стадия 1.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли H-LYS(FMOC)-OH (367 мг, 0,996 ммоль), N,N-диметилформамид (8 мл), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (641 мг, 1,195 ммоль) и основание Хунига (0,522 мл, 2,99 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 100% CH_2Cl_2 , затем 5% MeOH в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-6-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)гексановой кислоты (332 мг, 0,460 ммоль, выход 46,2%).

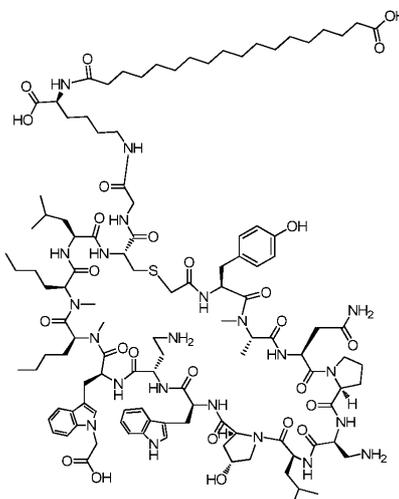
^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.79 (d, $J=7.5$ Гц, 2H), 7.60 (d, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 5.00 (t, $J=6.3$ Гц, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 2H), 4.30-4.14 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 2.42-2.33 (m, 1H), 2.22 (t, $J=7.5$ Гц, 4H), 1.94 (br. s., 1H), 1.80 (m, 1H), 1.71-1.51 (m, 6H), 1.48-1.45 (m, 9H), 1.38-1.12 (m, 24H).

Стадия 2.



В сосуд с пептидом добавляли смолу хлортритила (921 мг, 1,474 ммоль), (S)-6-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)гексановую кислоту (332 мг, 0,460 ммоль), CH_2Cl_2 (10 мл), 1-хлор-4-метилбензол (17,49 мг, 0,138 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,561 мл, 3,22 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 30 мин. Реакцию завершали анализом при помощи LC/MS и сравнивали соотношение внутреннего стандарта 1-хлор-4-метилбензола (17,49 мг, 0,138 ммоль) с исходной кислотой. Смолу затем разбавляли 20 мл раствора 9:1 метанола/основания Хунига, быстро фильтровали и промывали DMF 3х, CH_2Cl_2 2х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,5 экв./г для синтеза требуемых белков.

Получение соединения примера 11141.

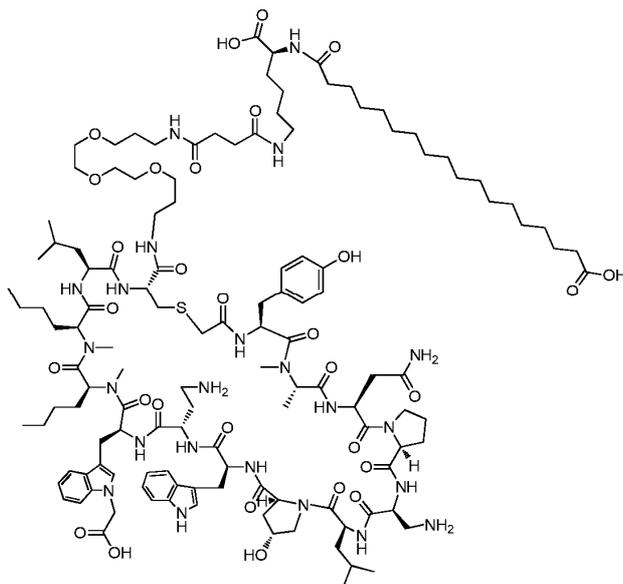


Соединение примера 11141 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,230 мин; ESI-MS(+) m/z 1157,1375 (M+2H).

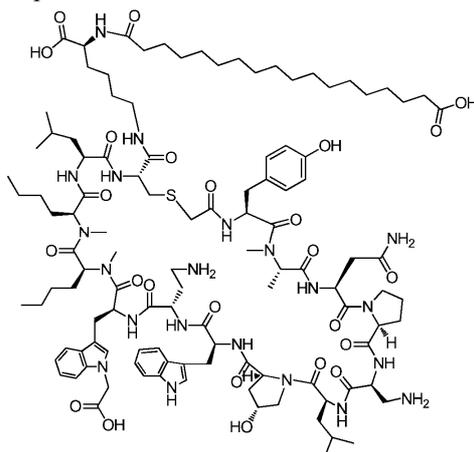
Получение соединения примера 11142.



Соединение примера 11142 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,743 мин; ESI-MS(+) m/z 1279,7212 (M+2H).

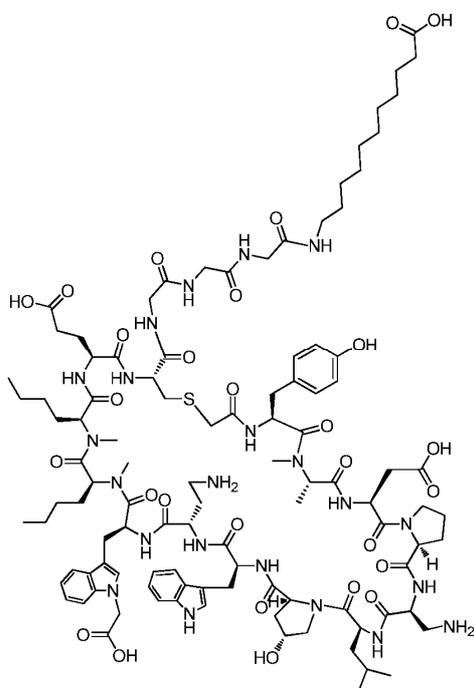
Получение соединения примера 11143.



Соединение примера 11143 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,895 мин; ESI-MS(+) m/z 1128,6300 (M+2H).

Получение соединения примера 11144.

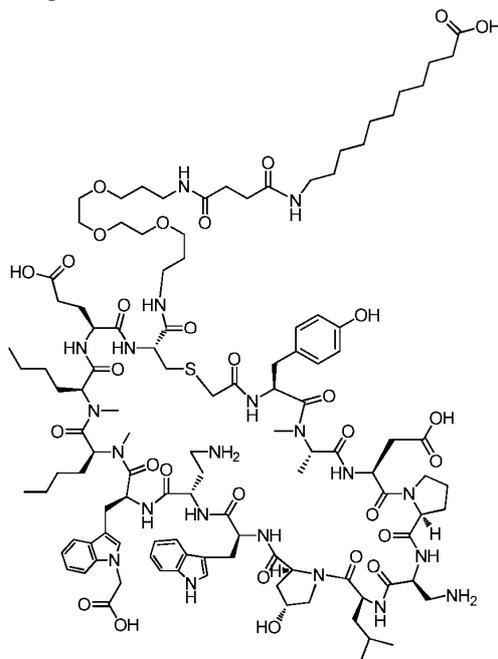


Соединение примера 11139 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: не-

очищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,286 мин; ESI-MS(+) m/z 1213,6656 (M+2H).

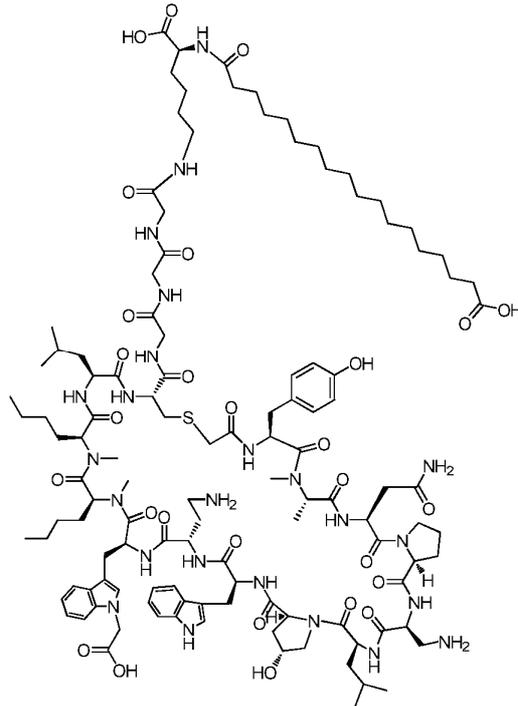
Получение соединения примера 11145.



Соединение примера 11145 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,505 мин; ESI-MS(+) m/z 1167,6096 (M+2H).

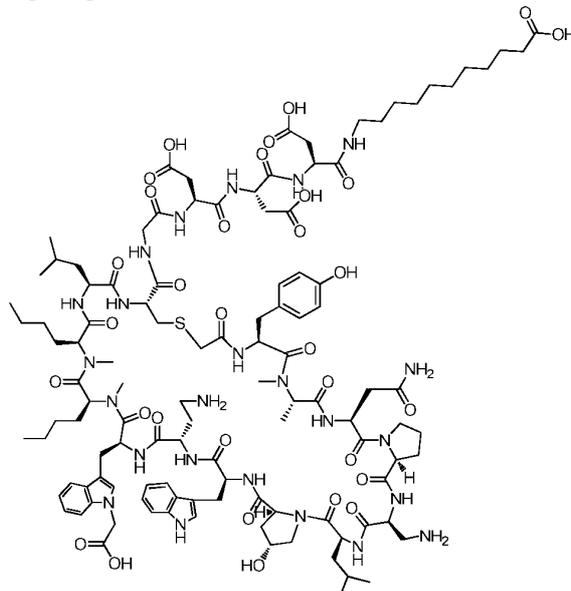
Получение соединения примера 11146.



Соединение примера 11146 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,691 мин; ESI-MS(+) m/z 1214,1614 (M+2H).

Получение соединения примера 11147.

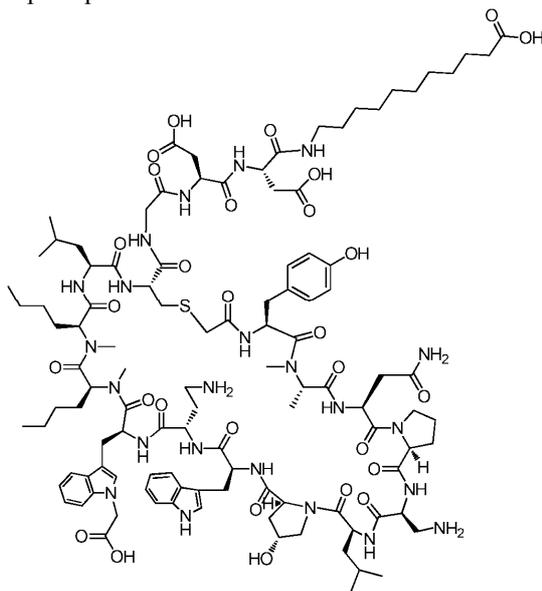


Соединение примера 11147 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 89,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,501 мин; ESI-MS(+) m/z 1209,0971 (M+2H).

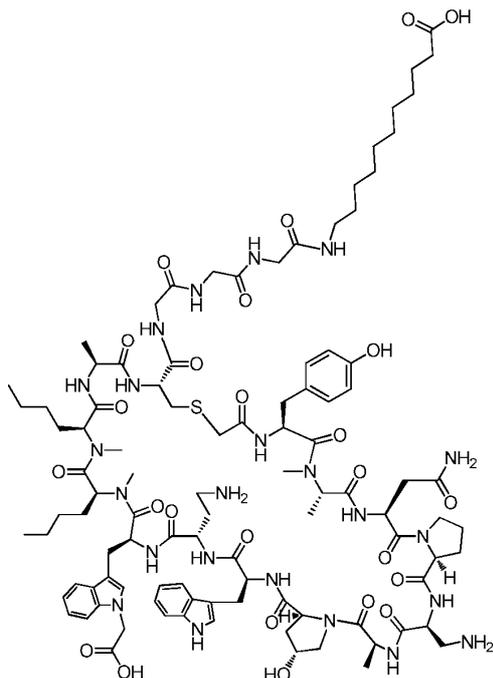
Получение соединения примера 11148.



Соединение примера 11148 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,696 мин; ESI-MS(+) m/z 1151,5832 (M+2H).

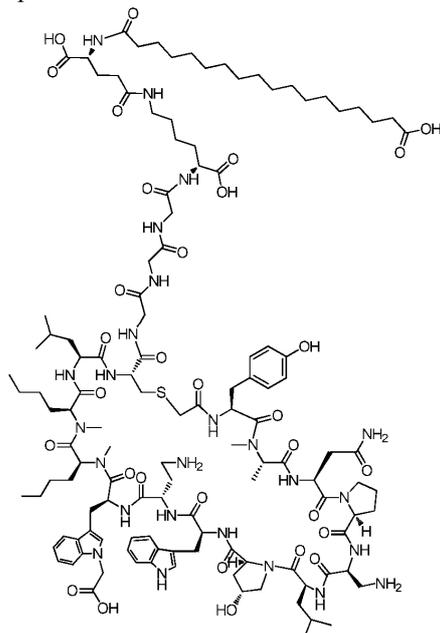
Получение соединения примера 11149.



Соединение примера 11149 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 92,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,865 мин; ESI-MS(+) m/z 1051,5311 (M+2H).

Получение соединения примера 11150.

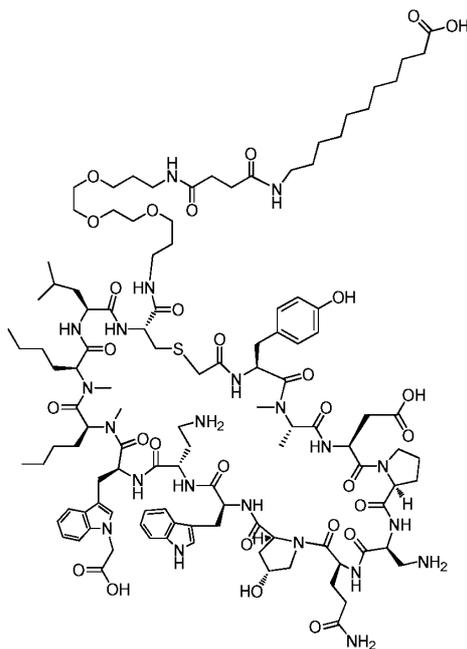


Соединение примера 11150 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,425 мин; ESI-MS(+) m/z 1278,6850 (M+2H).

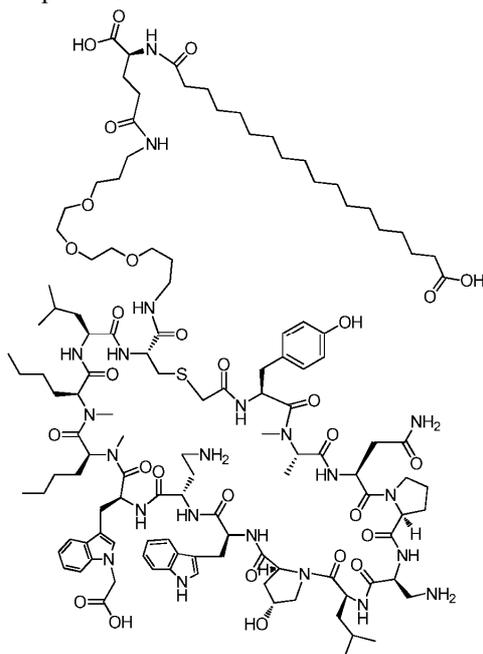
Получение соединения примера 11151.



Соединение примера 11151 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,235 мин; ESI-MS(+) m/z 1167,1178 (M+2H).

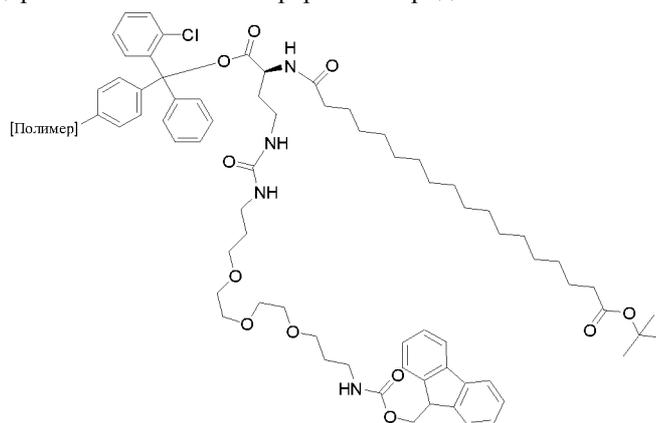
Получение соединения примера 11152.



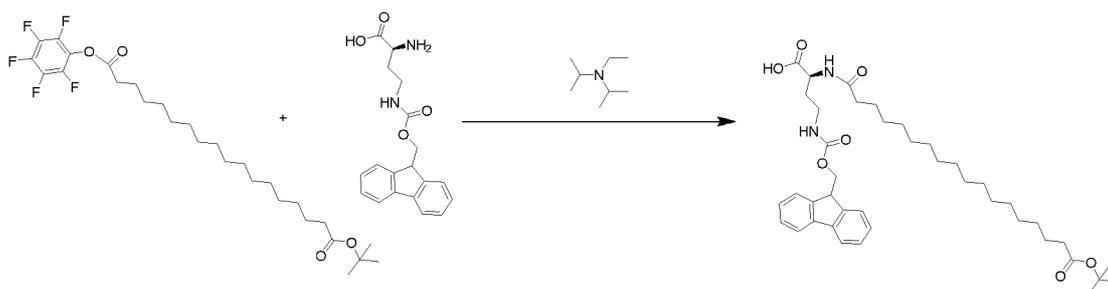
Соединение примера 11152 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,945 мин; ESI-MS(+) m/z 1230,1853 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида Т

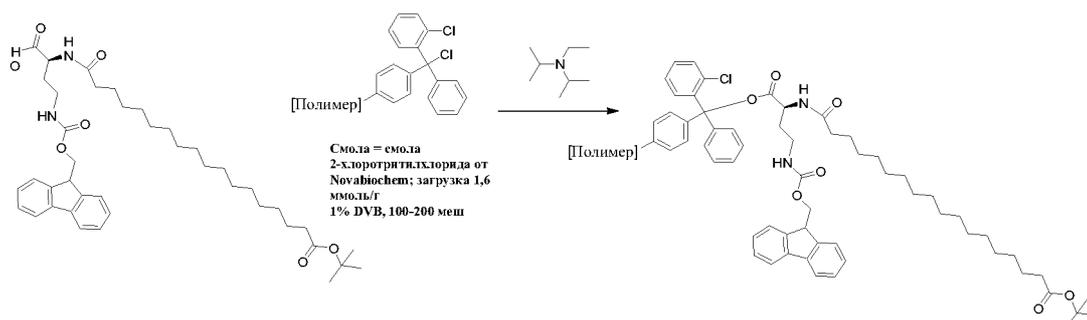


Стадия 1.



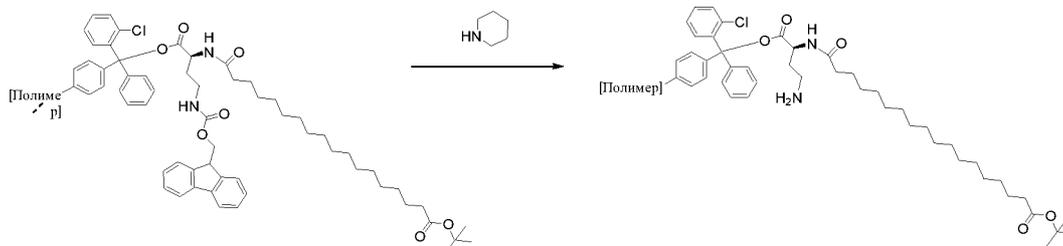
В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-аминобутановую кислоту (200 мг, 0,588 ммоль), N,N-диметилформамид (5 мл), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (347 мг, 0,646 ммоль) и основание Хунига (0,308 мл, 1,763 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 100% CH_2Cl_2 , затем 5% MeOH в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутоксиде)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты (67 мг, 0,097 ммоль, выход 16,46%). Колонка: X-Bridge C18, 2,0×50 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 5 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм. Время удерживания=3,866 мин; ESI-MS(-) m/z 691,6 (M-H).

Стадия 2.



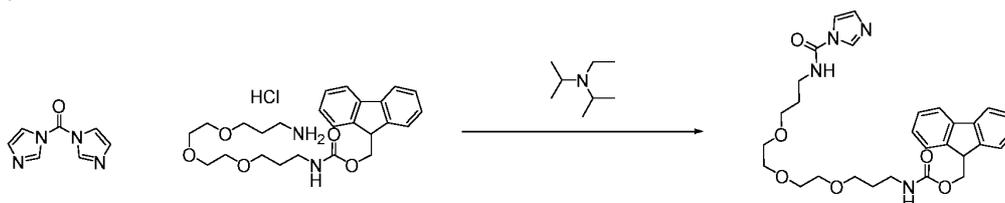
В сцинтиляционный сосуд объемом 20 мл добавляли (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутоксиде)-18-оксооктадеканамидо)бутановую кислоту (64 мг, 0,092 ммоль), смолу хлортритила (196 мг, 0,314 ммоль), CH_2Cl_2 (4 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,113 мл, 0,647 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день реакцию заканчивали добавлением 3 мл метанола и встряхивали колбу в течение дополнительного 1 ч. Смолу затем фильтровали и промывали CH_2Cl_2 , DMF 3х, CH_2Cl_2 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,5 экв./г для последующих стадий синтеза.

Стадия 3.



В сосуд с пептидом добавляли указанную смолу (0,209 г, 0,092 ммоль), DMF (3 мл), пиперидин (0,182 мл, 1,840 ммоль) и сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 1 ч. Затем через 1 час смолу фильтровали и промывали CH_2Cl_2 , DMF 3х, CH_2Cl_2 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде на следующей стадии. Смолу использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,5 экв./г для последующих стадий синтеза.

Стадия 4.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли 1-(9-флуоренилметилоксикарбонил-амино)-4,7,10-триокса-13-тридеканамина гидрохлорид (1 г, 2,088 ммоль), THF (15 мл), основание Хунига (0,474 мл, 2,71 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазол (0,372 г, 2,296 ммоль). Раствор перемешивали под слоем азота всю ночь. На следующий день реакцию проверяли при помощи LC/MS и завершали. Реакционный растворитель выпаривали в вакууме и неочищенное масло очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 3%/97% МЕОН/СН₂Сl₂. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (9Н-флуорен-9-ил)метил(1-(1Н-имидазол-1-ил)-1-оксо-6,9,12-триокса-2-азапентадекан-15-ил)карбамата (1,022 г, 1,905 ммоль, выход 91%).

¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 8.18 (s, 1H), 7.78 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.61 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 (t, J=7.4 Гц, 2H), 7.32 (td, J=7.5, 0.9 Гц, 2H), 7.21 (br. s., 1H), 7.05 (dd, J=1.5, 0.8 Гц, 1H), 5.57 (br. s., 1H), 4.43 (d, J=7.5 Гц, 2H), 4.30-4.16 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 8H), 3.60-3.53 (m, 4H), 3.49 (t, J=5.3 Гц, 2H), 3.30 (q, J=5.9 Гц, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 2H).

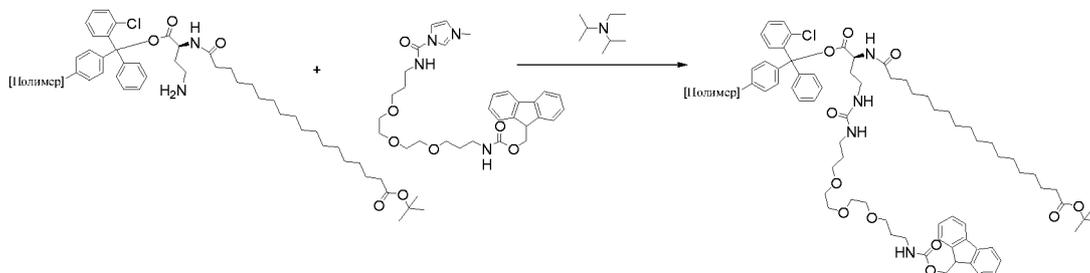
Колонка: X-Bridge C18, 2,0×50 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 4 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм. Время удерживания=2,538 мин; ESI-MS(+) m/z 537,3 (M+H).

Стадия 5.



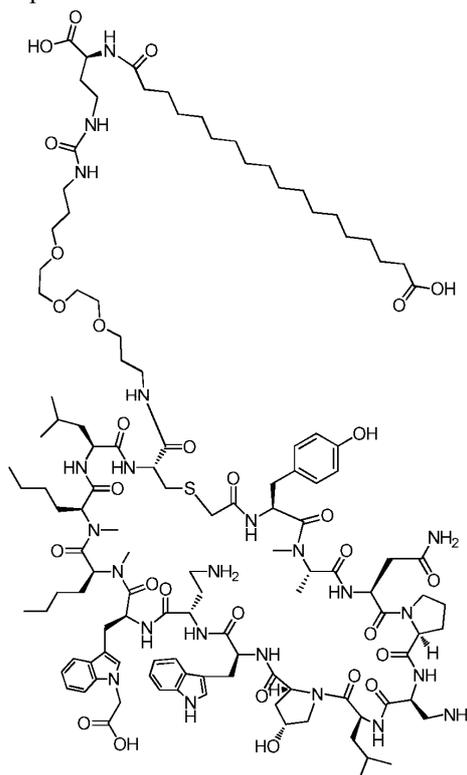
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли (9Н-флуорен-9-ил)метил(1-(1Н-имидазол-1-ил)-1-оксо-6,9,12-триокса-2-азапентадекан-15-ил)карбамат (400 мг, 0,745 ммоль), ацетонитрил (3 мл) и йодметан (0,093 мл, 1,491 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под слоем азота всю ночь. На следующий день реакцию проверяли LC/MS и завершали. Реакционный растворитель выпаривали в вакууме и неочищенное твердое вещество использовали в таком виде без очистки. Колонка: X-Bridge C18, 2,0×50 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 4 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм. Время удерживания=3,256 мин.

Стадия 6.



В сосуд с пептидом добавляли вышеуказанную модифицированную смолу хлортритила (0,069 г, 0,92 ммоль), СН₂Сl₂ (2 мл), основание Хунига (0,064 мл, 0,368 ммоль) и реагент йодметилимидазола (0,076 г, 0,138 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием всю ночь. На следующий день смолу фильтровали и промывали СН₂Сl₂, DMF 3х, СН₂Сl₂ 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза. Предполагаемая загрузка 0,44 мэкв./г.

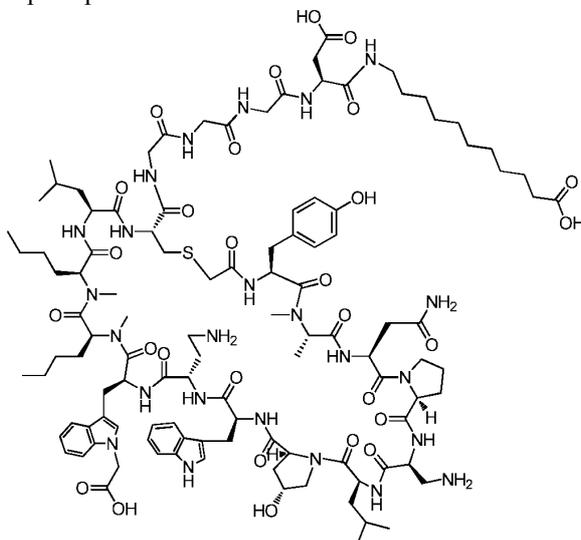
Получение соединения примера 11153.



Соединение примера 11153 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила Т использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,848 мин; ESI-MS(+) m/z 1237,6914 (M+2H).

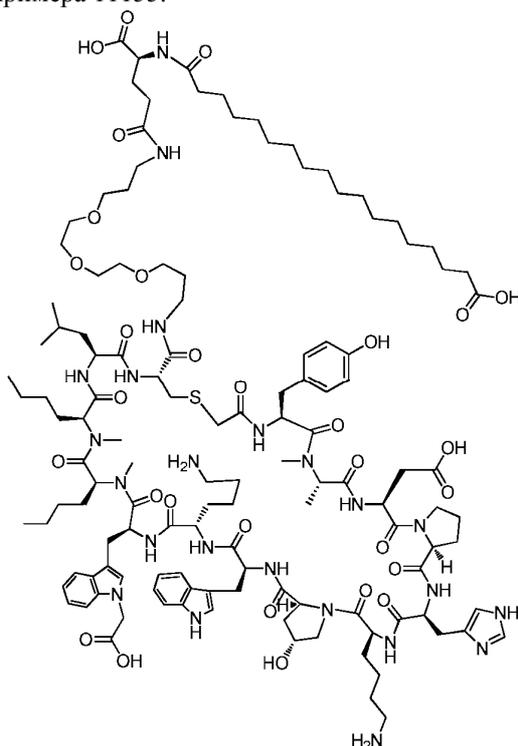
Получение соединения примера 11154.



Соединение примера 11154 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,7%.

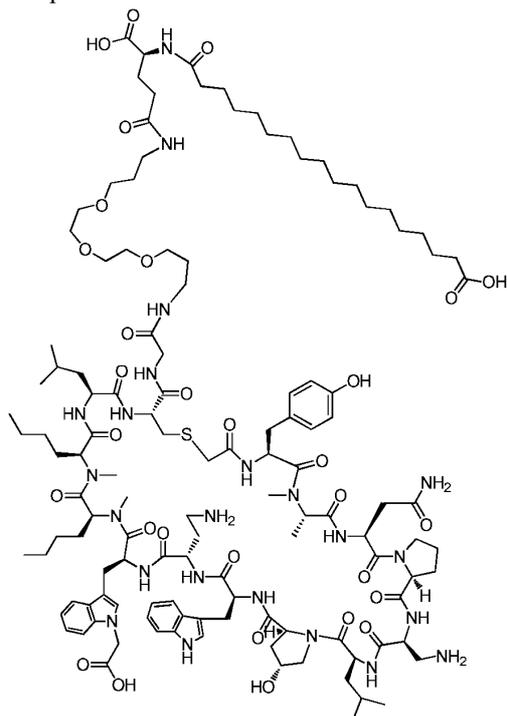
Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,581 мин.
Получение соединения примера 11155.



Соединение примера 11155 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,100 мин; ESI-MS(+) m/z 1277,7061 (M+2H).

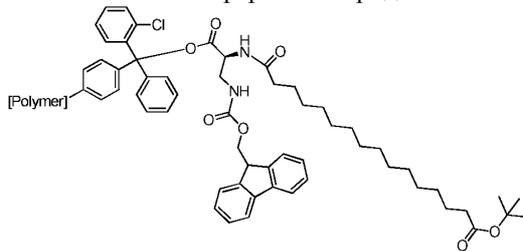
Получение соединения примера 11156.



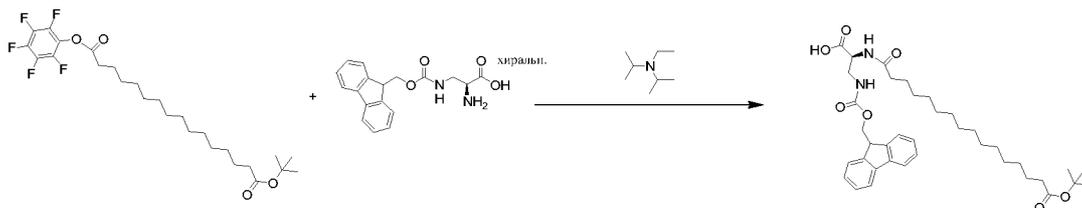
Соединение примера 11156 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,335 мин; ESI-MS(+) m/z 1258,6989 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида U



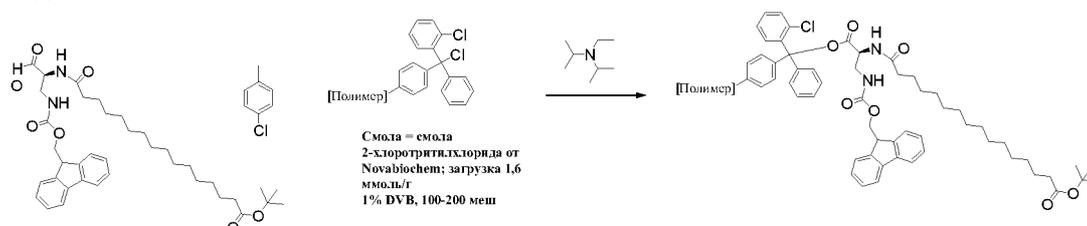
Стадия 1.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-аминопропановую кислоту, HCl (218 мг, 0,6 ммоль), N,N-диметилформамид (6 мл), 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоат (397 мг, 0,780 ммоль) и основание Хунига (0,314 мл, 1,800 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и переме-

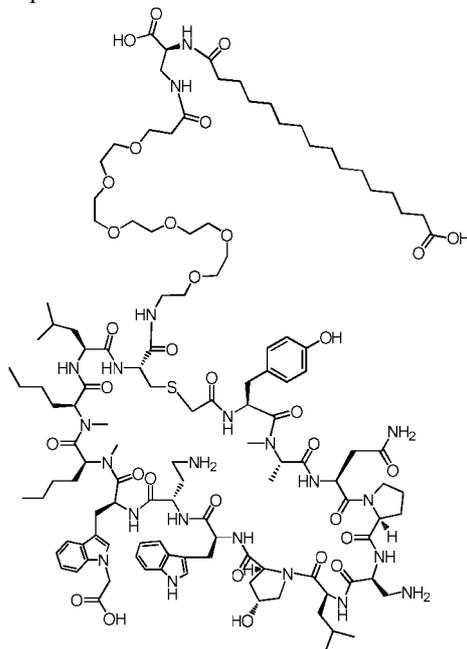
шивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 100% CH_2Cl_2 , затем 5% MeOH в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)пропановой кислоты (386 мг, 0,593 ммоль, выход 99%). Колонка: X-Bridge C18, 2,0×50 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 mM ацетатом аммония; температура: 40°C; градиент: 0% В, 0-100% В over 6 мин, затем удерживание в течение 1 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм. Время удерживания=4,570 мин; ESI-MS(-) m/z 649,7 (M-H).

Стадия 2.



В сосуд с пептидом добавляли смолу хлортритила (1076 мг, 1,721 ммоль), (S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)пропановую кислоту (350 мг, 0,538 ммоль), CH_2Cl_2 (8 мл), 1-хлор-4-метилбензол (68,1 мг, 0,538 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,656 мл, 3,76 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 20 мин. Реакцию завершали анализом при помощи LC/MS и сравнивали соотношение внутреннего стандарта 1-хлор-4-метилбензола (68,1 мг, 0,538 ммоль) и исходной кислоты. Смолу затем разбавляли 20 мл раствора 9:1 метанола/основания Хунига, быстро фильтровали и промывали DMF 3х, CH_2Cl_2 2х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,5 мэкв./г.

Получение соединения примера 11157.

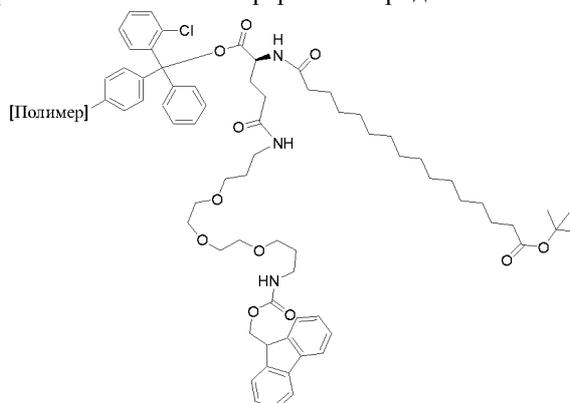


Соединение примера 11157 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила U использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем удерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объ-

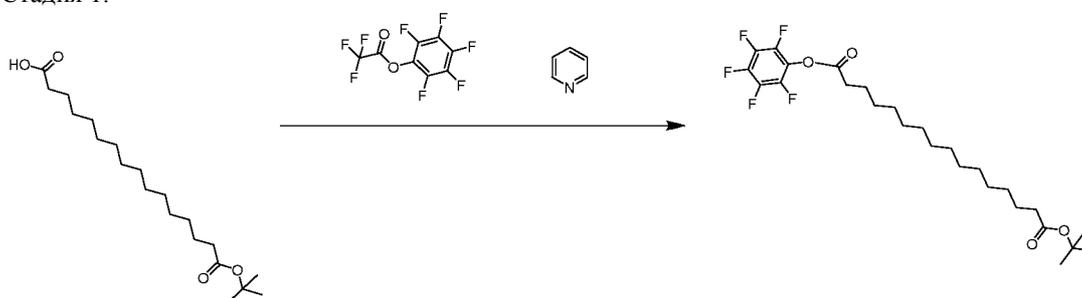
единяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,103 мин; ESI-MS(+) m/z 1261,1862 (M+2H).

Получение модифицированной смолы 2-хлортритилхлорида V



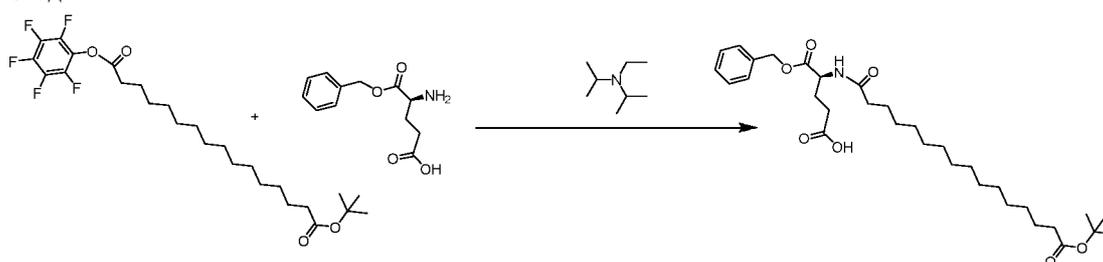
Стадия 1.



В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли 16-(трет-бутокси)-16-оксогексадекановую кислоту (5900 мг, 17,23 ммоль), N,N-диметилформаид (30 мл), пиридин (3,48 мл, 43,1 ммоль) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (9649 мг, 34,5 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоат (8,7 г, 17,11 ммоль, выход 99%) использовали в таком виде без очистки.

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 2.68 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.23 (t, J=7.5 Гц, 2H), 1.89-1.71 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (m, 20H).

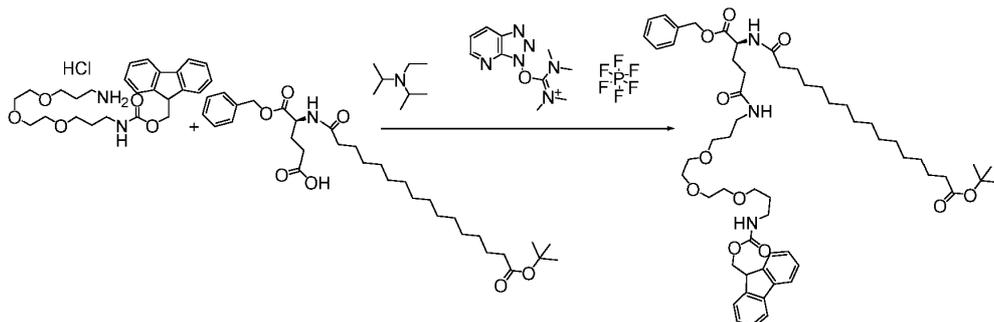
Стадия 2.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-4-амино-5-(бензилокси)-5-оксопентановую кислоту (800 мг, 3,37 ммоль), N,N-диметилформаид (8 мл), 1-трет-бутил-16-(перфторфенил)гексадекандиоат (2229 мг, 4,38 ммоль) и основание Хунига (1,767 мл, 10,12 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 100% CH_2Cl_2 , затем 5% MeOH в 95% CH_2Cl_2 . Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-5-(бензилокси)-4-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (0,836 г, 1,488 ммоль, выход 44,1%). Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,641 мин; ESI-MS(-) m/z 560,6 (M-H).

^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.36 (m, 5H), 6.37 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.67 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.21 (m, 6H), 2.02 (m, 1H), 1.61 (m, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.40-1.16 (m, 18H).

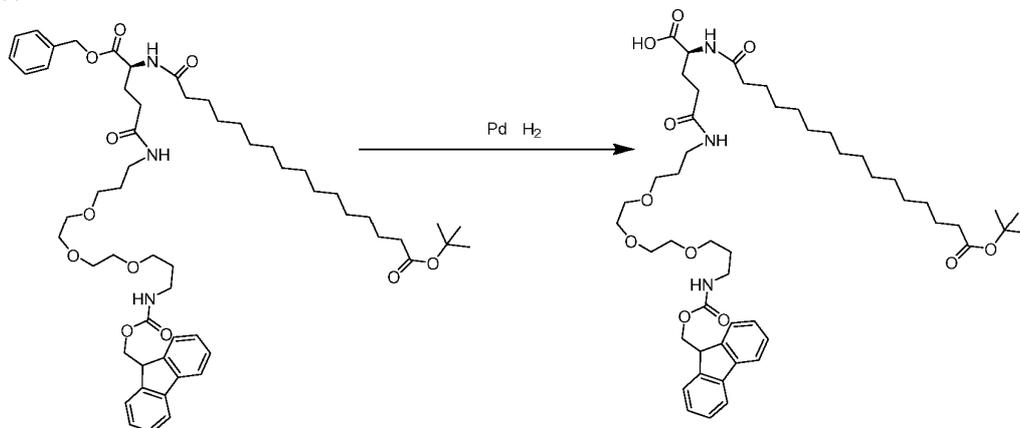
Стадия 3.



В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-5-(бензилокси)-4-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (836 мг, 1,488 ммоль), CH_2Cl_2 (8 мл), 1-(9-флуоренилметилоксикарбонил-амино)-4,7,10-триокса-13-тридеканамина гидрохлорид (713 мг, 1,488 ммоль), основание Хунига (0,780 мл, 4,46 ммоль) и HATU (736 мг, 1,935 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционный растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 20% ацетона/80% гексана - 60% ацетона/40% гексана. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-трет-бутил-22-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19,24-триоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18,23-триазанонатриаконтан-39-оата (520 мг, 0,527 ммоль, выход 35,4%). Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=6,096 мин; ESI-MS(+) m/z 987,0 (M+H).

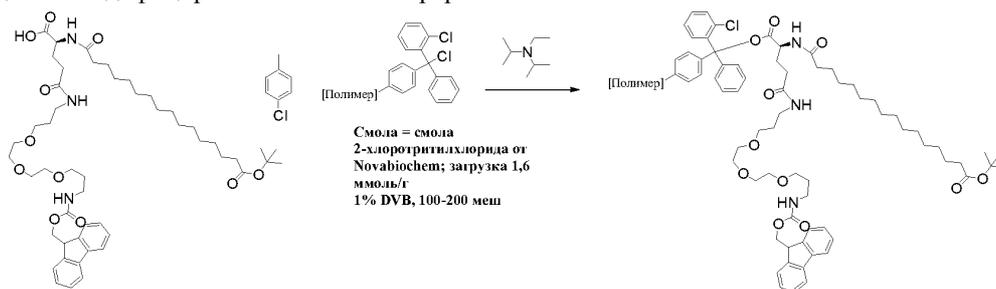
^1H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.79 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.63 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.42 (t, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.38-7.30 (m, 7H), 6.83 (m, 1H), 6.53 (m, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.18 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 4.42 (d, $J=4.0$ Гц, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.63 (m, 6H), 3.55 (m, 6H), 3.33 (m, 4H), 2.22 (m, 7H), 2.02 (m, 1H), 1.77 (m, 4H), 1.63 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.37-1.20 (m, 20H).

Стадия 4.



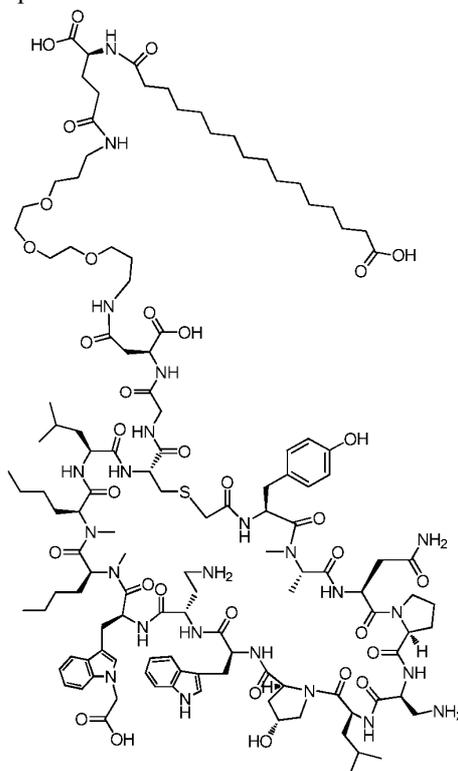
В круглодонную колбу объемом 25 мл добавляли (S)-трет-бутил-22-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19,24-триоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18,23-триазанонатриаконтан-39-оат (520 мг, 0,527 ммоль), метанол (10 мл) и палладированный уголь (56,1 мг, 0,053 ммоль). Колбу закупоривали септой и заполняли водородом (1,063 мг, 0,527 ммоль) при помощи баллона. На следующий день реакцию проверяли LC/MS и она была завершена. Реакционную смесь фильтровали через целит с удалением катализатора и фильтрат выпаривали в вакууме с получением (S)-22-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19-диоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18-дизатрикозан-23-овой кислоты (415 мг, 0,463 ммоль, выход 88%). Это вещество использовали в таком виде без очистки. Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,535 мин; ESI-MS(-) m/z 895,0 (M-H).

Стадия 5. Модифицированная смола хлортритила V.



В сосуд с пептидом добавляли смолу 2-хлортритила (926 мг, 1,482 ммоль), (S)-22-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,19-диоксо-2,8,11,14-тетраокса-4,18-дiazатрикозан-23-овую кислоту (415 мг, 0,463 ммоль), CH_2Cl_2 (8 мл), 1-хлор-4-метилбензол (58,6 мг, 0,463 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,565 мл, 3,24 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 30 мин. Реакцию завершали анализом при помощи LC/MS и сравнивали соотношение внутреннего стандарта 1-хлор-4-метилбензола (58,6 мг, 0,463 ммоль) с исходной кислотой. Смолу затем разбавляли 20 мл раствора 9:1 метанола/основания Хунига, быстро фильтровали и промывали DMF 3х, CH_2Cl_2 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде для пептидного синтеза с предполагаемой загрузкой 0,5 мэкв./г.

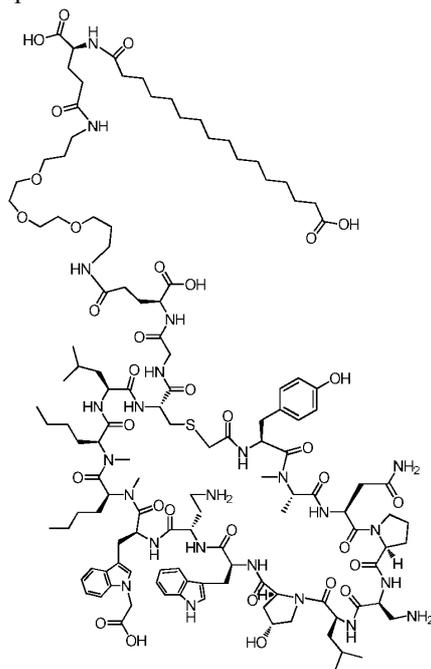
Получение соединения примера 11158.



Соединение примера 11158 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 42 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,710 мин; ESI-MS(+) m/z 1302,1958 (M+2H).

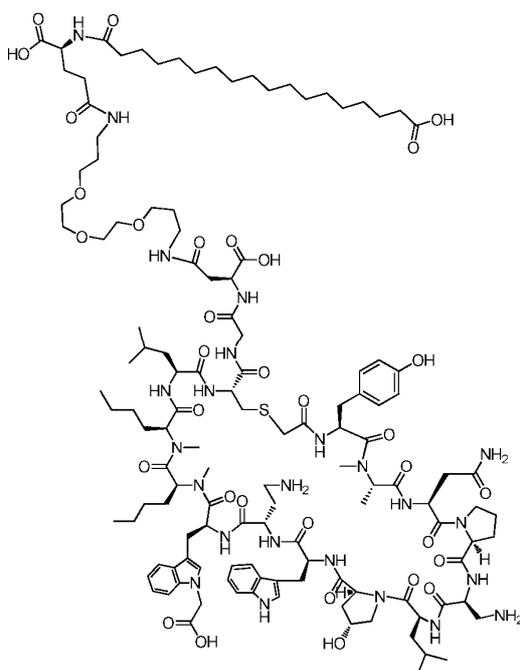
Получение соединения примера 11159.



Соединение примера 11159 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,701 мин; ESI-MS(+) m/z 1309,2045 (M+2H).

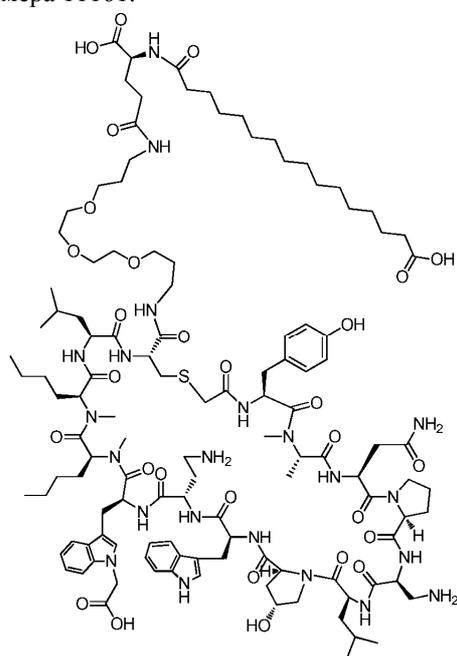
Получение соединения примера 11160.



Соединение примера 11160 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,636 мин; ESI-MS(+) m/z 1316,2122 (M+2H).

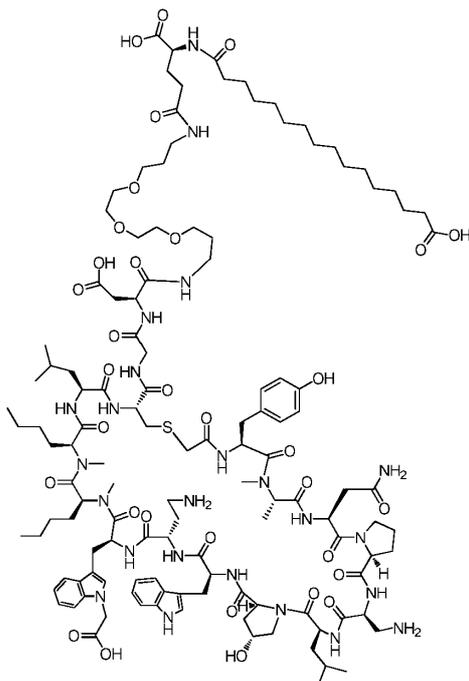
Получение соединения примера 11161.



Соединение примера 11161 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,161 мин; ESI-MS(+) m/z 1216,1731 (M+2H).

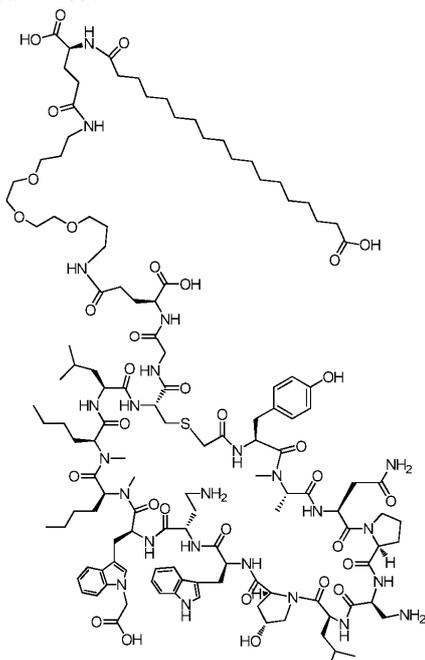
Получение соединения примера 11162.



Соединение примера 11162 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,825 мин.

Получение соединения примера 11163.

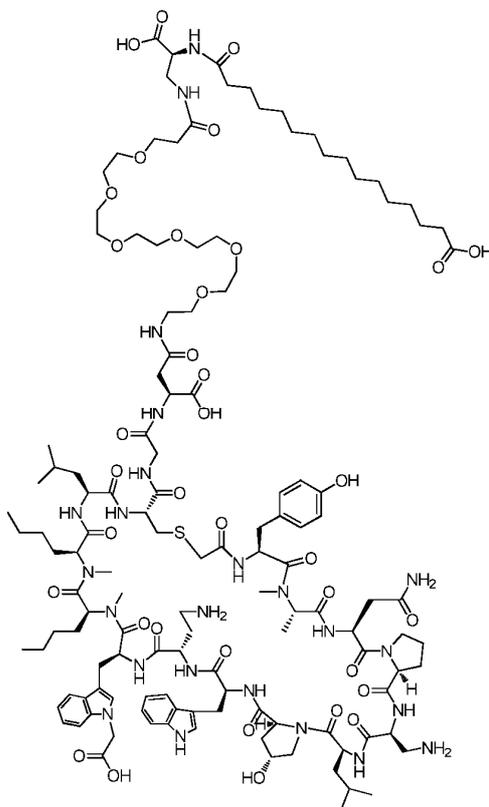


Соединение примера 11163 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,066 мин; ESI-MS(+) m/z 1323,2176 (M+2H).

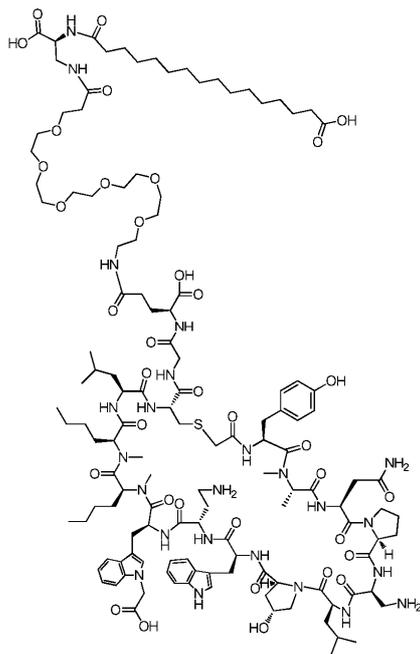
Получение соединения примера 11164.



Соединение примера 11164 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила U использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,668 мин; ESI-MS(+) m/z 1347,2103 (M+2H).

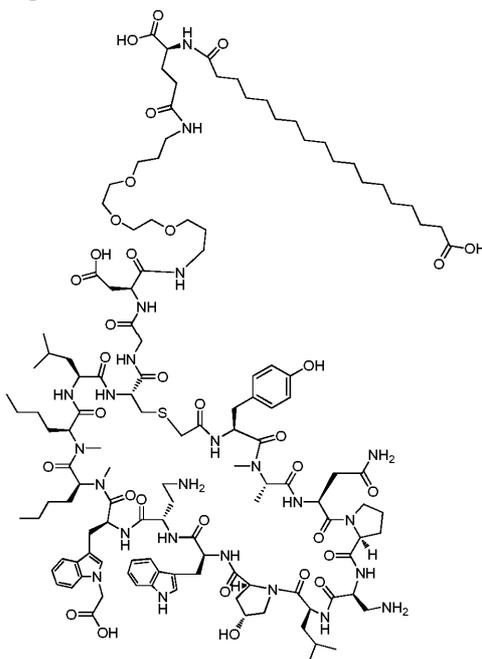
Получение соединения примера 11165.



Соединение примера 11165 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила U использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 28 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,653 мин; ESI-MS(+) m/z 1354,2194 (M+2H).

Получение соединения примера 11166.

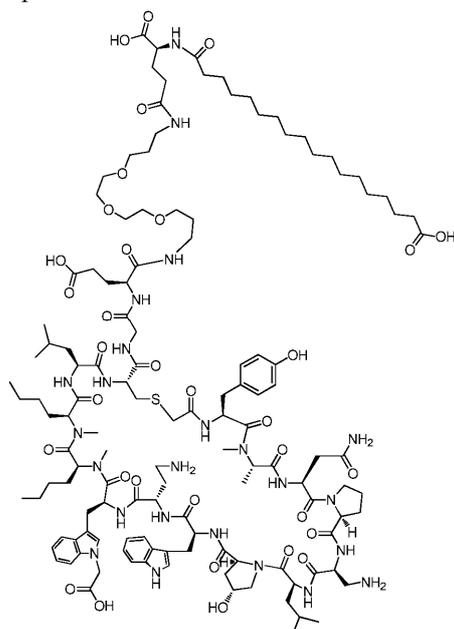


Соединение примера 11166 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93,1%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,690 мин; ESI-MS(+) m/z 1316,2126 (M+2H).

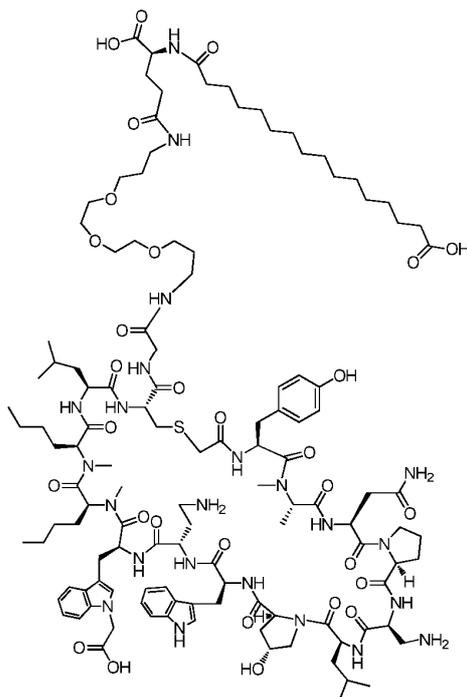
Получение соединения примера 11167.



Соединение примера 11167 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,811 мин; ESI-MS(+) m/z 1323,2204 (M+2H).

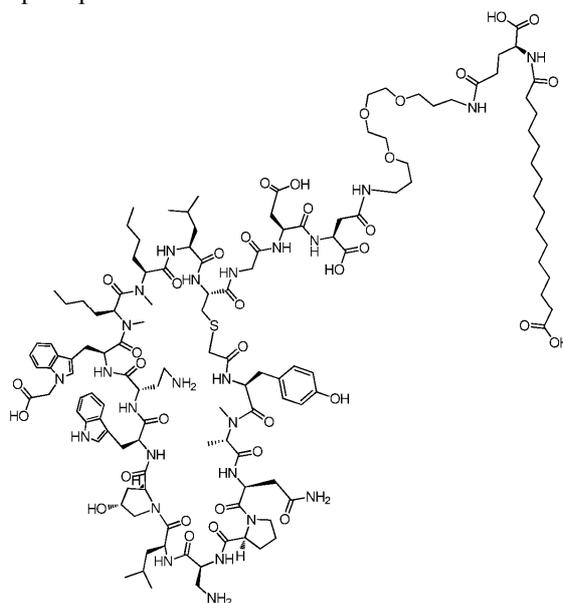
Получение соединения примера 11168.



Соединение примера 11168 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 34 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,798 мин; ESI-MS(+) m/z 1244,6830 (M+2H).

Получение соединения примера 11169.

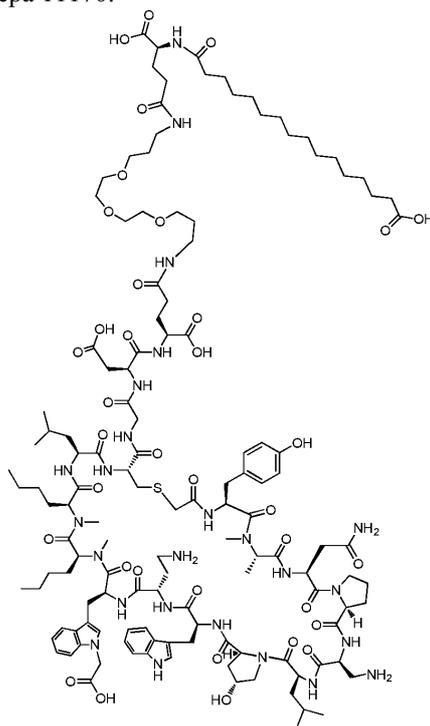


Соединение примера 11169 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,423 мин; ESI-MS(+) m/z 1359,7108 (M+2H).

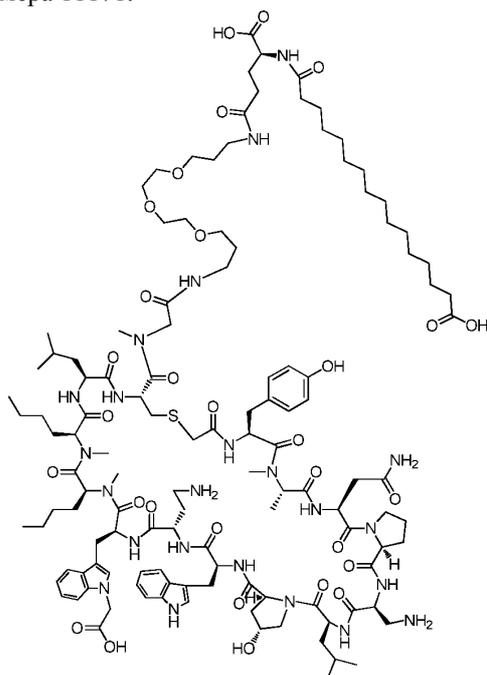
Получение соединения примера 11170.



Соединение примера 11170 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 32 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,426 мин; ESI-MS(+) m/z 1366,7180 (M+2H).

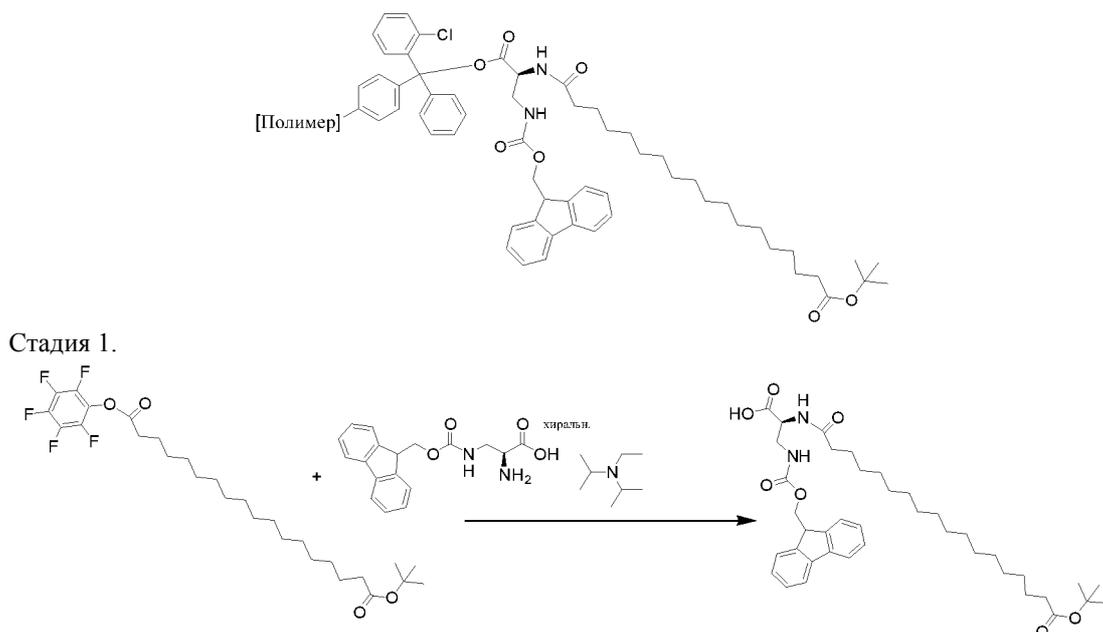
Получение соединения примера 11171.



Соединение примера 11171 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 35 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,001 мин; ESI-MS(+) m/z 1251,6929 (M+2H).

Получение модифицированной смолы хлортритилхлорида W.

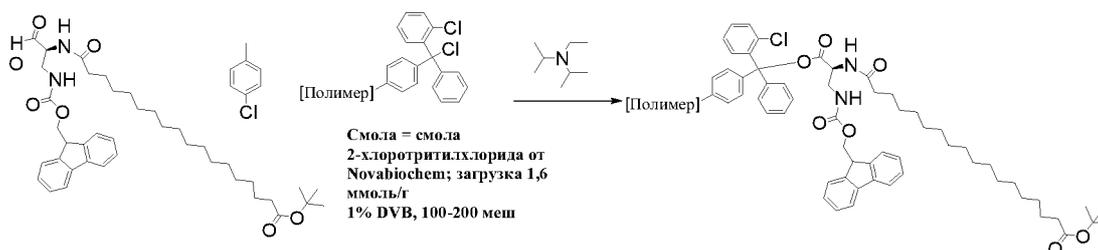


В круглодонную колбу объемом 50 мл добавляли (S)-3-(((9H-флуорен-9-

ил)метокси)карбонил)амино)-2-аминопропановую кислоту, HCl (500 мг, 1,378 ммоль), N,N-диметилформамид (12 мл), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (1109 мг, 2,067 ммоль) и основание Хунига (0,963 мл, 5,51 ммоль). Колбу закупоривали септой, держали под слоем азота и перемешивали всю ночь при к.т. На следующий день реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ 3х. Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом хроматографии на силикагеле с элюированием 100% CH₂Cl₂, затем 5% MeOH в 95% CH₂Cl₂. Чистые фракции объединяли и выпаривали в вакууме с получением (S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пропановой кислоты (774 мг, 1,140 ммоль, выход 83%). Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,698 мин; ESI-MS(-) m/z 677,7 (M-H).

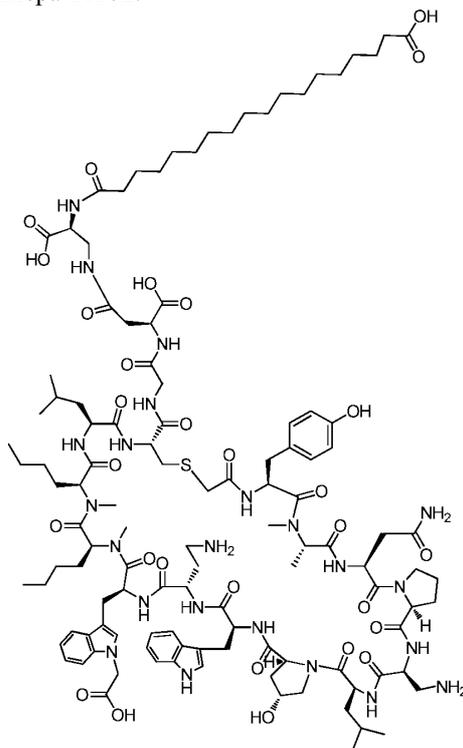
¹H ЯМР (400 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.78 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.59 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.42 (t, J=7.4 Гц, 2H), 7.33 (t, J=7.2 Гц, 2H), 7.26 (d, J=5.0 Гц, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.59-4.49 (m, 1H), 4.41 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.23 (t, J=7.2 Гц, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 1H), 2.32-2.16 (m, 4H), 1.70-1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.36-1.17 (m, 24H).

Стадия 2.



В сосуд с пептидом добавляли смолу 2-хлортритила (2280 мг, 3,65 ммоль), (S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пропановую кислоту (774 мг, 1,140 ммоль), CH₂Cl₂ (16 мл), 1-хлор-4-метилбензол (43,3 мг, 0,342 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,390 мл, 7,98 ммоль). Сосуд закупоривали и встряхивали на шейкере с запрокидывающим действием в течение 30 мин. Реакцию завершали анализом при помощи LC/MS и сравнивали соотношение внутреннего стандарта 1-хлор-4-метилбензола (43,3 мг, 0,342 ммоль) и исходной кислоты. Смолу затем разбавляли 20 мл раствором 9:1 метанола/основания Хунига, быстро фильтровали и промывали DMF 3х, CH₂Cl₂ 3х и в завершение диэтиловым эфиром. Смолу сушили в вакууме и использовали в таком виде с предполагаемой загрузкой 0,5 мэкв./г для синтеза требуемых белков.

Получение соединения примера 11172.

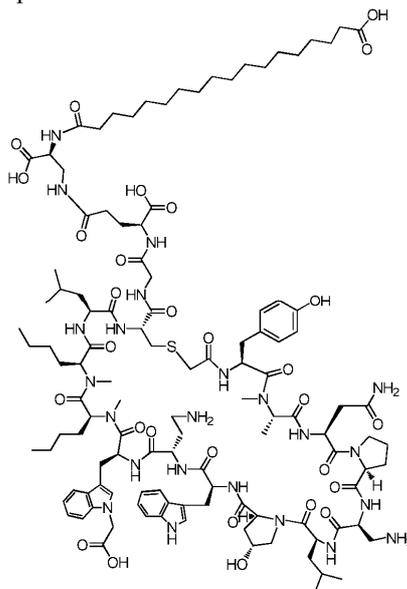


Соединение примера 11172 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоеди-

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,218 мин; ESI-MS(+) m/z 1193,6278 (M+2H).

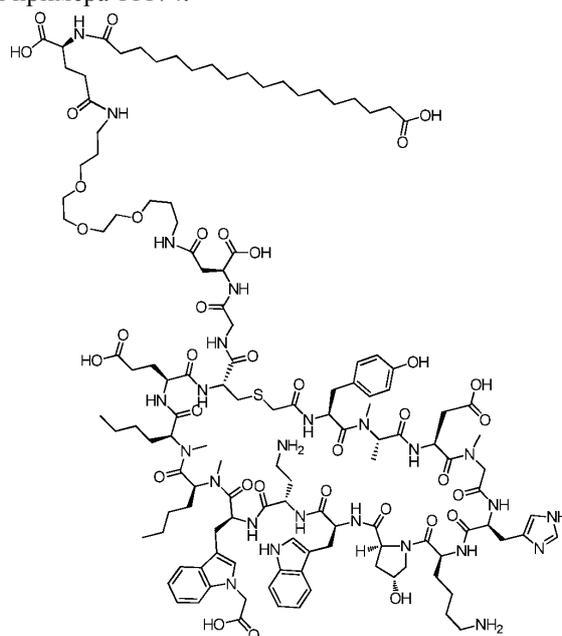
Получение соединения примера 11173.



Соединение примера 11173 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 35 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,218 мин; ESI-MS(+) m/z 1200,6358 (M+2H).

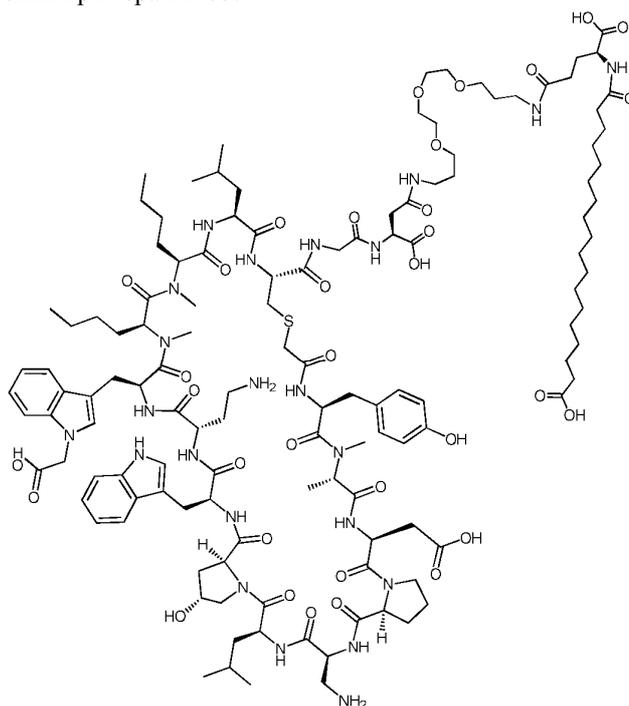
Получение соединения примера 11174.



Соединение примера 11174 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: Методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,303 мин; ESI-MS(+) m/z 1344,6838 (M+2H).

Получение соединения примера 11175.

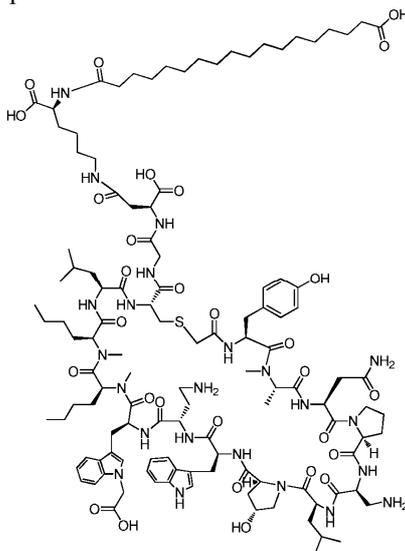


Соединение примера 11175 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,71 мин; ESI-MS(+) m/z 1316,7013 (M+2H).

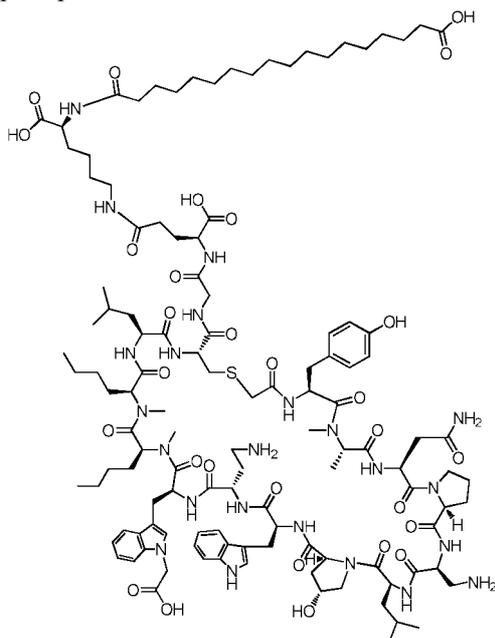
Получение соединения примера 11176.



Соединение примера 11176 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,005 мин; ESI-MS(+) m/z 1214,6502 (M+2H).

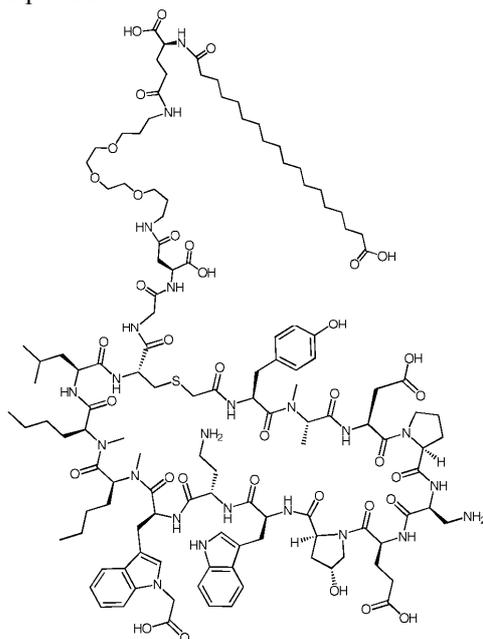
Получение соединения примера 11177.



Соединение примера 11177 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,010 мин; ESI-MS(+) m/z 1221,6584 (M+2H).

Получение соединения примера 11178.



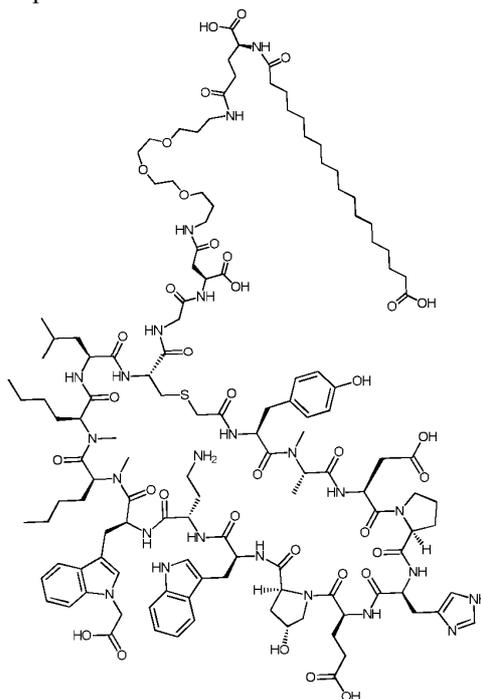
Соединение примера 11178 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,6%.

ния", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,985 мин; ESI-MS(+) m/z 1324,6806 (M+2H).

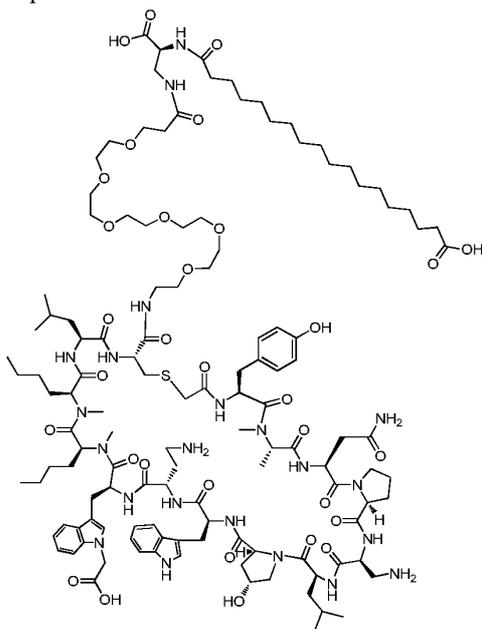
Получение соединения примера 11179.



Соединение примера 11179 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила М использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,928 мин; ESI-MS(+) m/z 1350,1861 (M+2H).

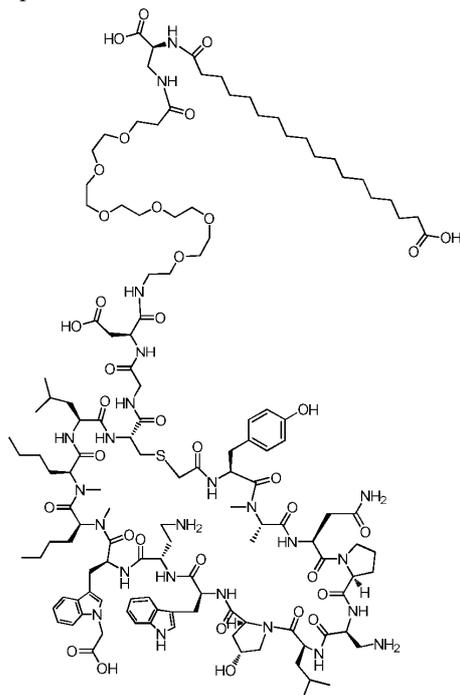
Получение соединения примера 11180.



Соединение примера 11180 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 40 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,750 мин; ESI-MS(+) m/z 1275,2005 (M+2H).

Получение соединения примера 11181.

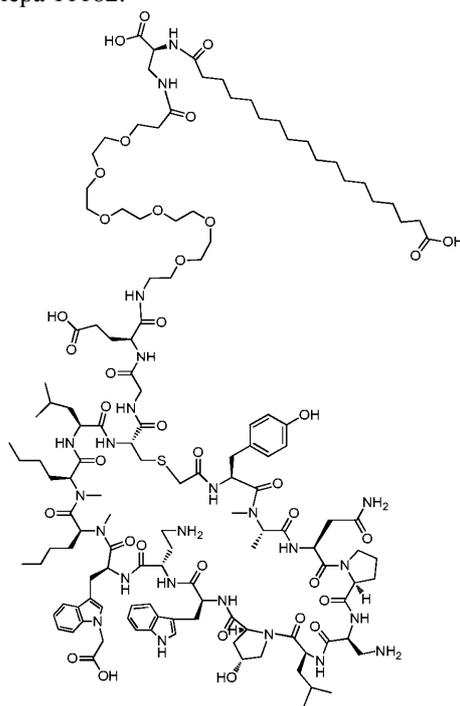


Соединение примера 11181 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,8%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,383 мин; ESI-MS(+) m/z 1361,2253 (M+2H).

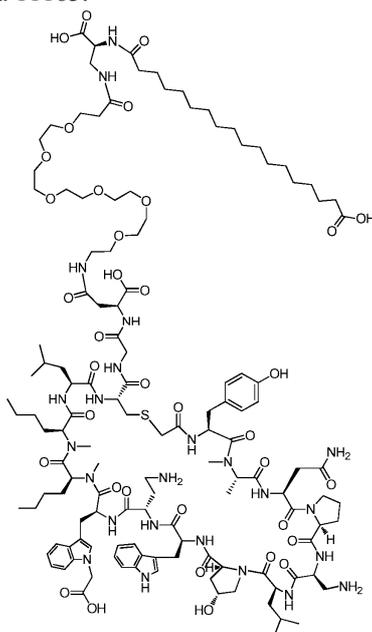
Получение соединения примера 11182.



Соединение примера 11182 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,000 мин.

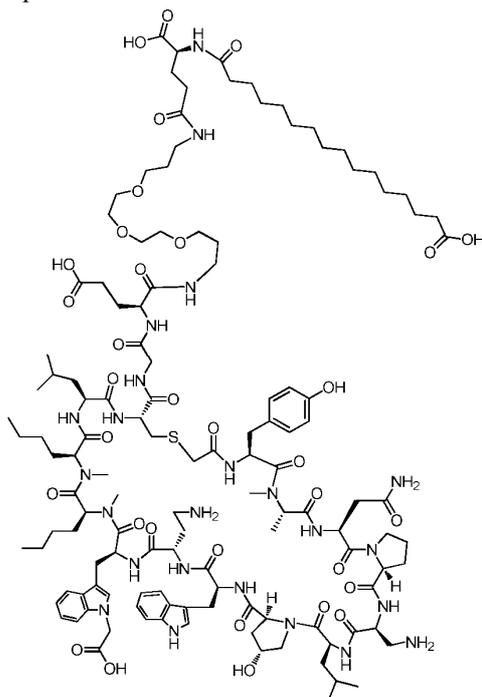
Получение соединения примера 11183.



Соединение примера 11183 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,0%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,933 мин.

Получение соединения примера 11184.

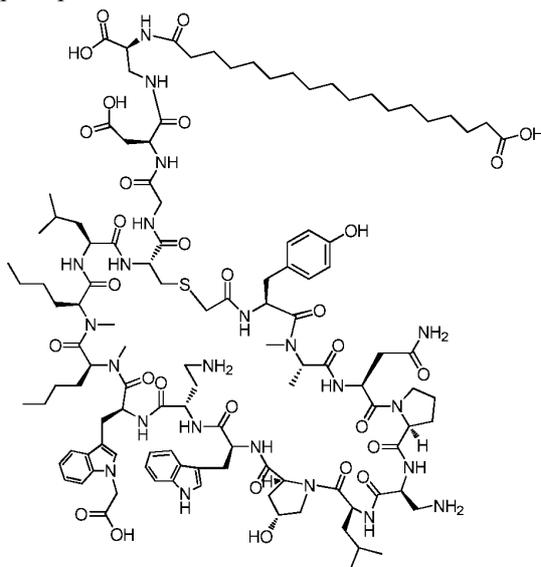


Соединение примера 11184 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила V использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96,0%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,803 мин.

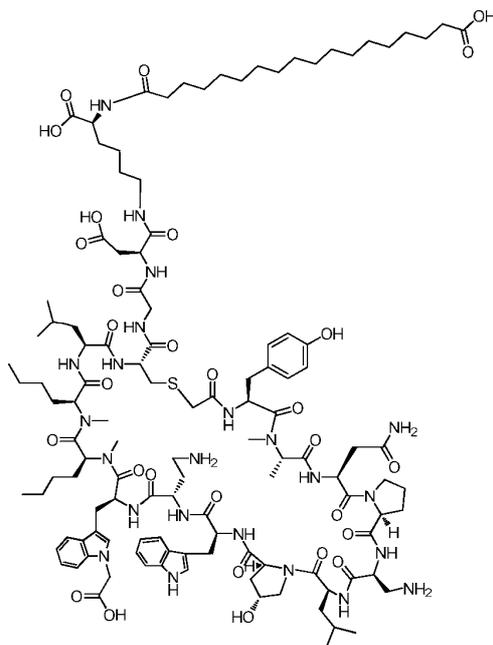
Получение соединения примера 11185.



Соединение примера 11185 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94,5%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,056 мин.

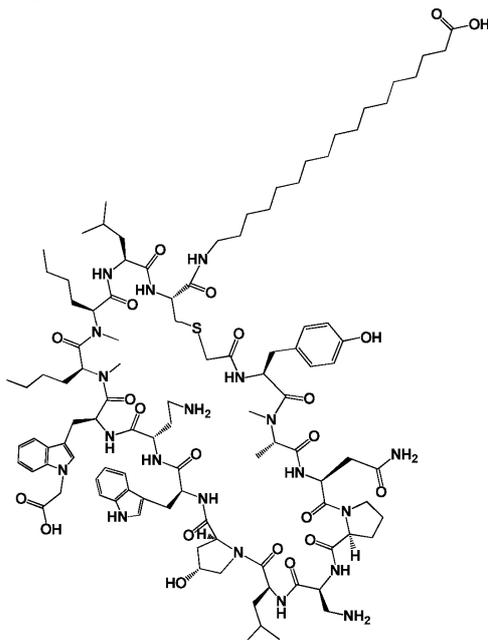
Получение соединения примера 11186.



Соединение примера 11186 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,163 мин.

Получение соединения примера 11187.

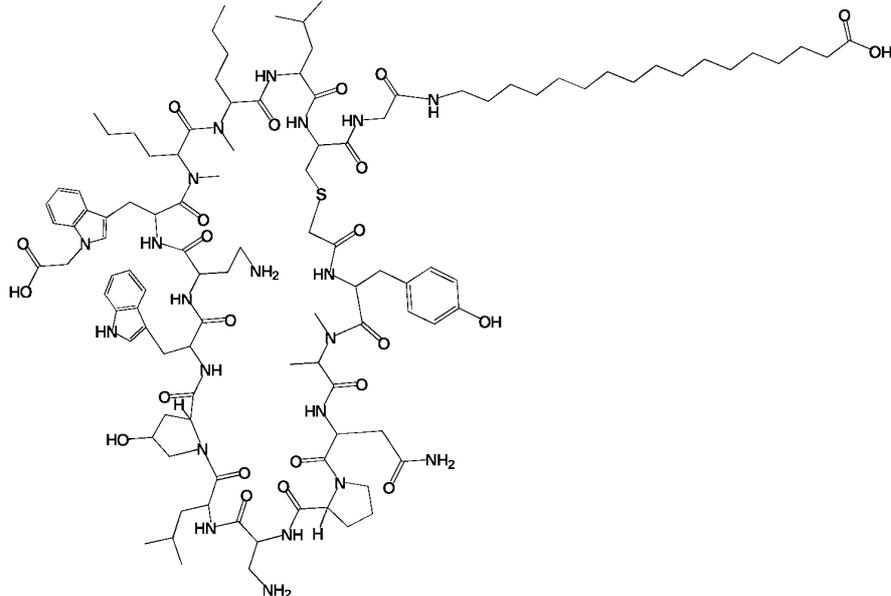


Соединение примера 11187 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила S использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=2,01 мин; ESI-MS(+) m/z 1050,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1050,0926 (M+2H).

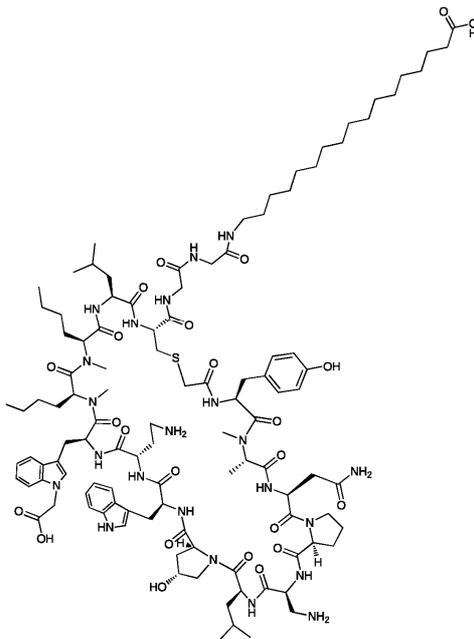
Получение соединения примера 11188.



Соединение примера 11188 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,12 мин; ESI-MS(+) m/z 1078,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1078,6024 (M+2H).

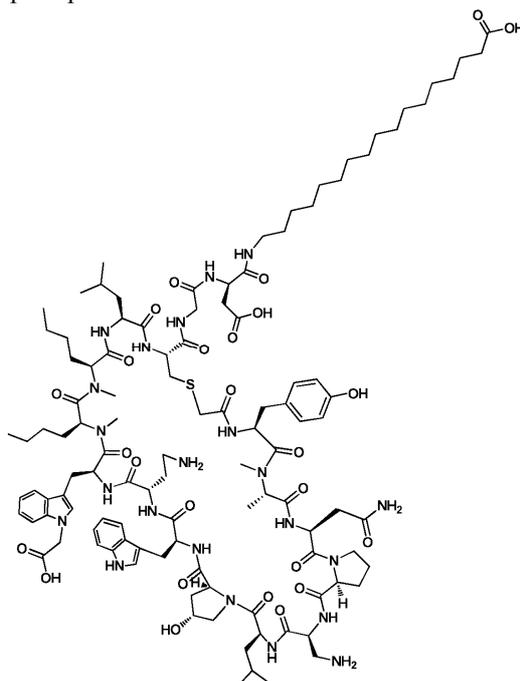
Получение соединения примера 11189.



Соединение примера 11189 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлорацетилхлорида", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида A использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 20-60% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие C проведения анализа LCMS: время удерживания=2,06 мин; ESI-MS(+) m/z 1107,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1107,1154 (M+2H).

Получение соединения примера 11190.

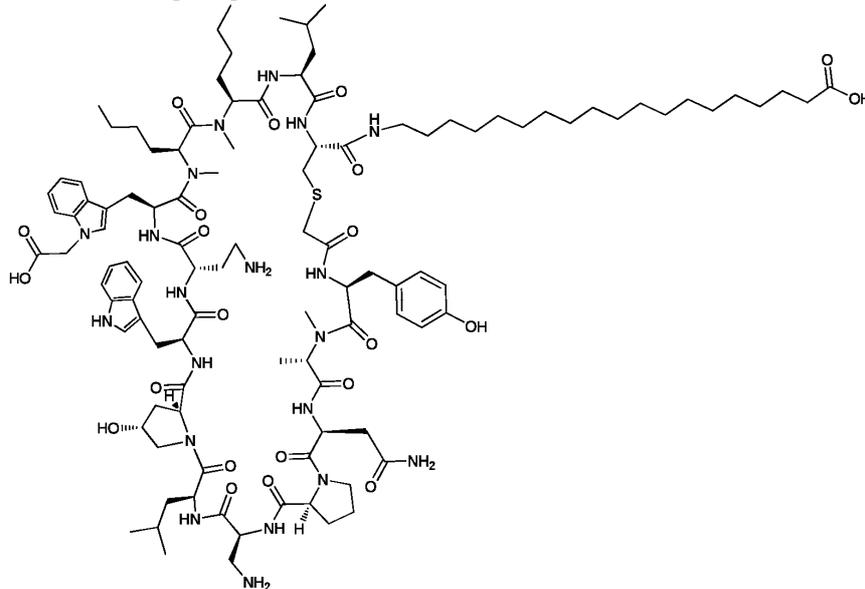


Соединение примера 11190 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида А использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях Колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 10,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=4,46 мин; ESI-MS(+) m/z 1136,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136,1179 (M+2H).

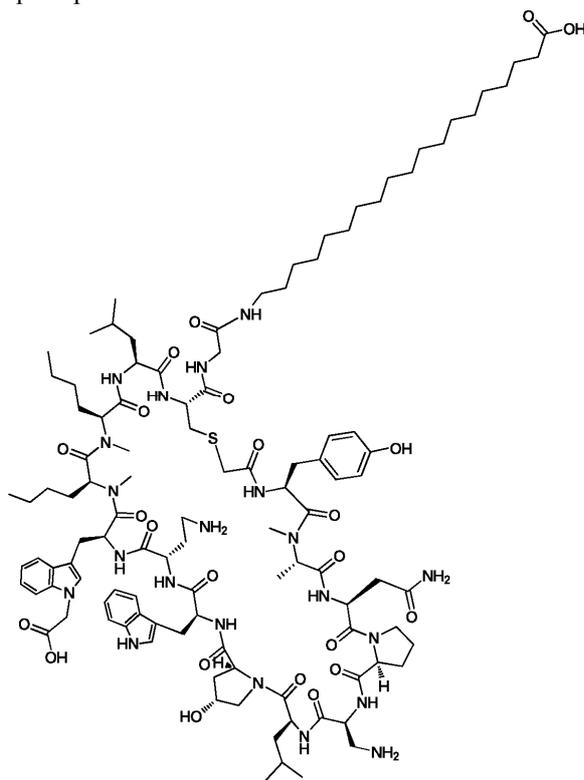
Получение соединения примера 11191.



Соединение примера 11191 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 1064,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1064,1084 (M+2H).

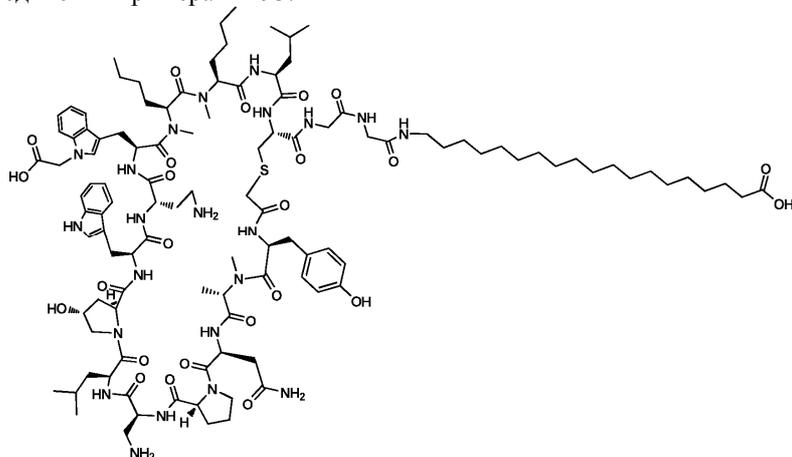
Получение соединения примера 11192.



Соединение примера 11192 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=2,08 мин; ESI-MS(+) m/z 1092,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1092,6200 (M+2H).

Получение соединения примера 11193.

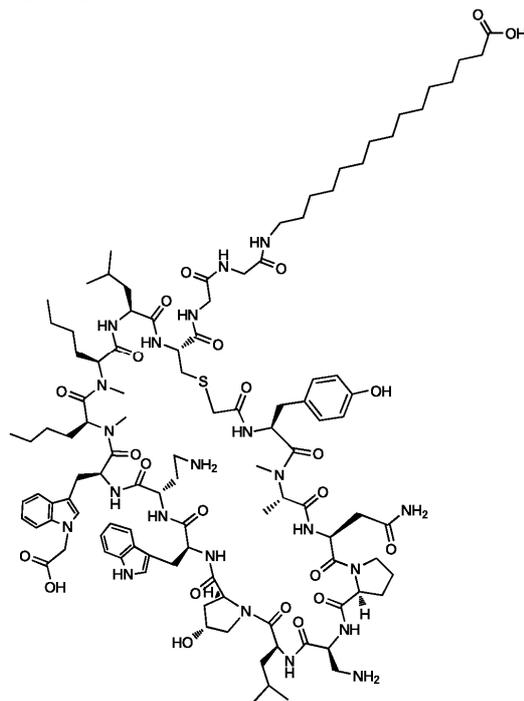


Соединение примера 11205 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида В использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=5,14 мин; ESI-MS(+) m/z 1121,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1121,1305 (M+2H).

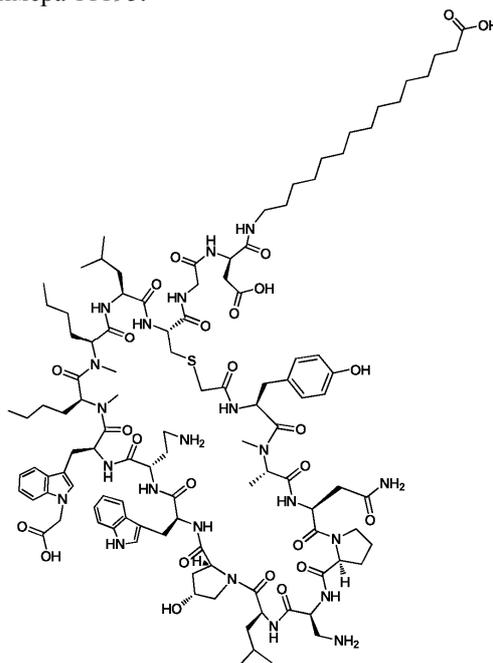
Получение соединения примера 11194.



Соединение примера 11194 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 1093,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1093,0963 (M+2H).

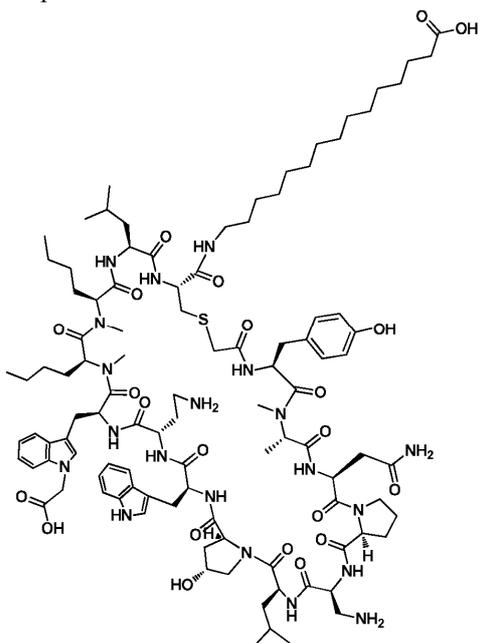
Получение соединения примера 11195.



Соединение примера 11195 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 1122,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1122,0992 (M+2H).

Получение соединения примера 11196.

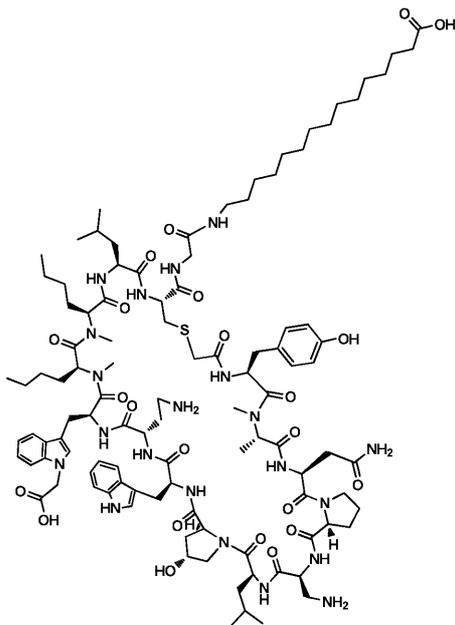


Соединение примера 11196 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,84 мин; ESI-MS(+) m/z 1036,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1036,0766 (M+2H).

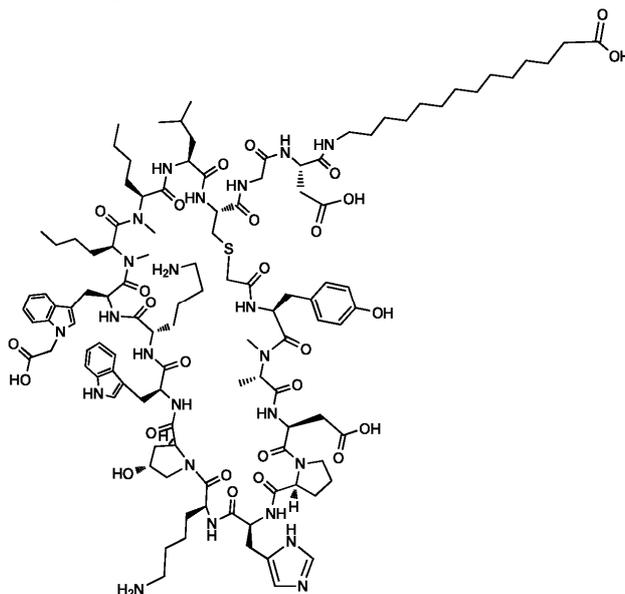
Получение соединения примера 11197.



Соединение примера 11197 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида С использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,73 мин; ESI-MS(+) m/z 1064,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1064,5886 (M+2H).

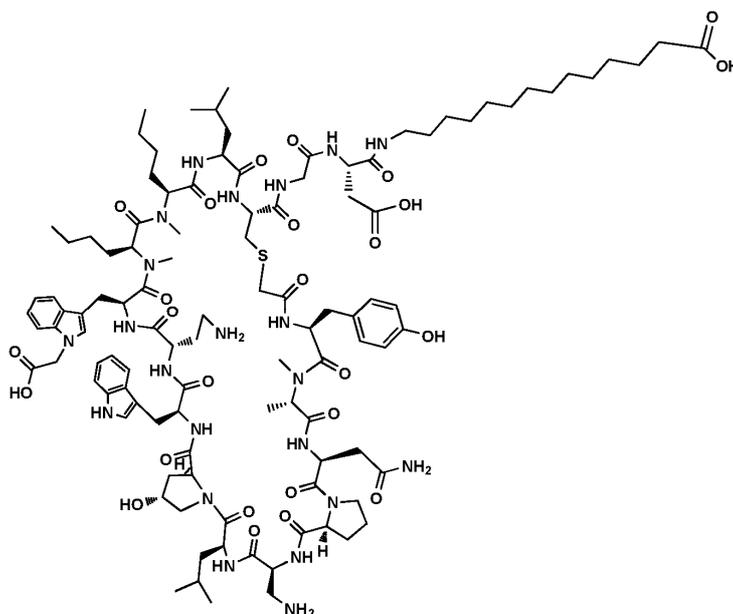
Получение соединения примера 11198.



Соединение примера 11198 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлорацетилхлорида", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,25 мин; ESI-MS(+) m/z 1162,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1162,6110 (M+2H).

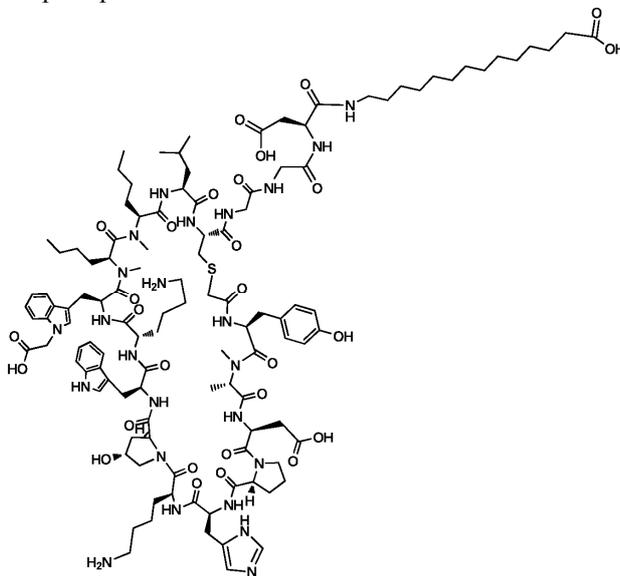
Получение соединения примера 11199.



Соединение примера 11199 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлорацетилхлорида", "Способ A полного сня-

тия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

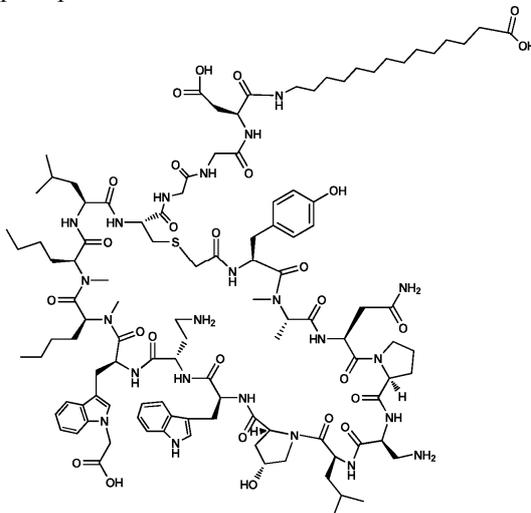
Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=3,38 мин; ESI-MS(+) m/z 1115,4 (M+2H).
Получение соединения примера 11200.



Соединение примера 11200 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-85% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 20,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,22 мин; ESI-MS(+) m/z 1191,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1191,1218 (M+2H).

Получение соединения примера 11201.

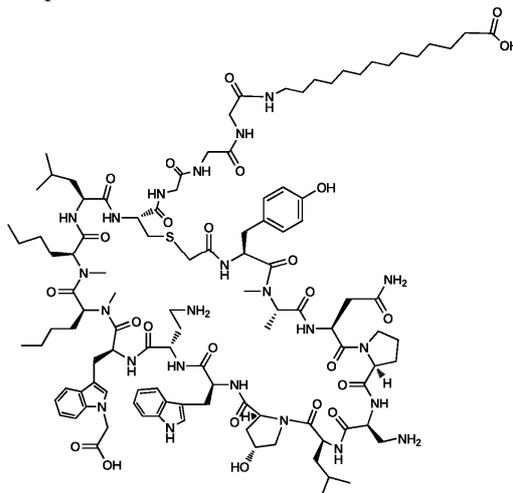


Соединение примера 11201 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,40 мин; ESI-MS(+) m/z 1143,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1143,6036 (M+2H).

Получение соединения примера 11202.

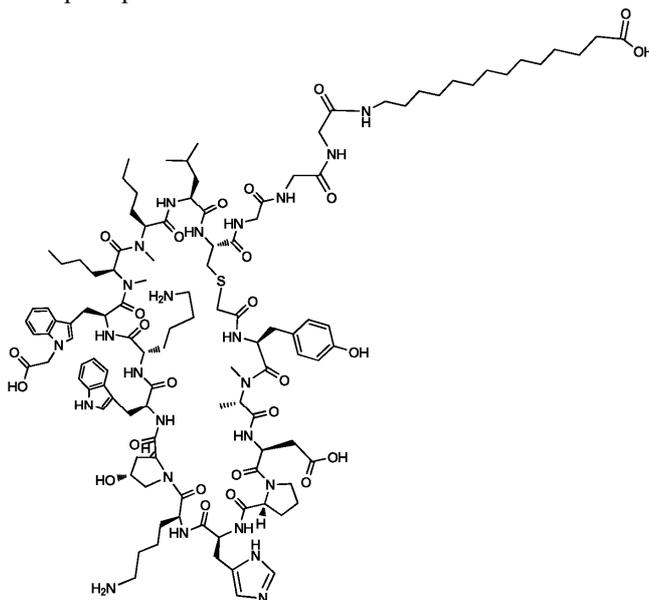


Соединение примера 11202 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 1114,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1114,6003 (M+2H).

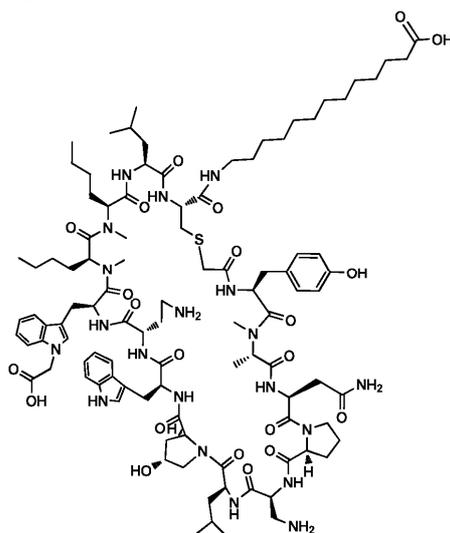
Получение соединения примера 11203.



Соединение примера 11203 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида D использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-85% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 1162,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1162,1192 (M+2H).

Получение соединения примера 11204.

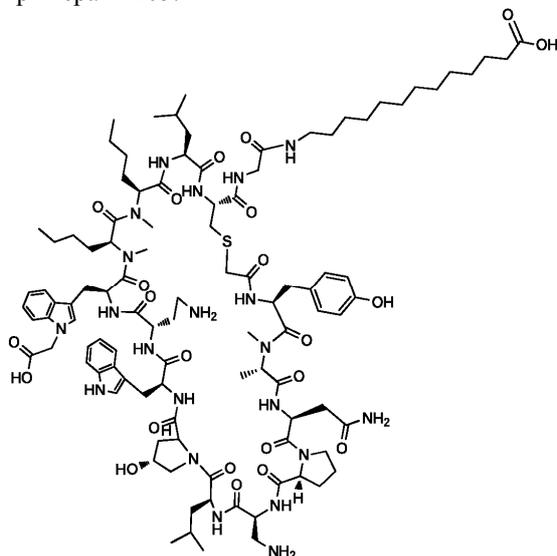


Соединение примера 11204 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода

с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,94 мин; ESI-MS(+) m/z 1022,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1022,0615 (M+2H).

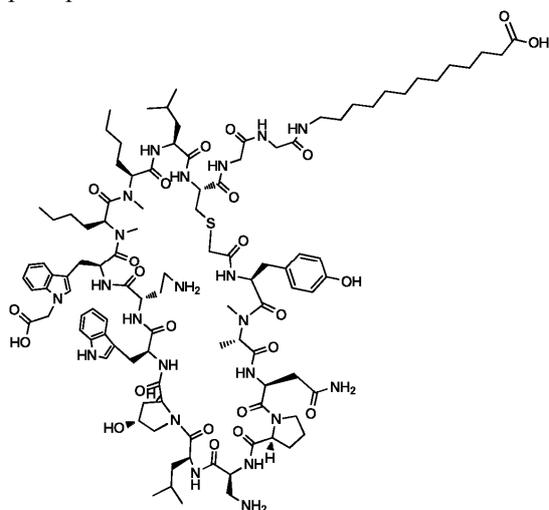
Получение соединения примера 11205.



Соединение примера 11205 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15.5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 1050,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1050,5731 (M+2H).

Получение соединения примера 11206.

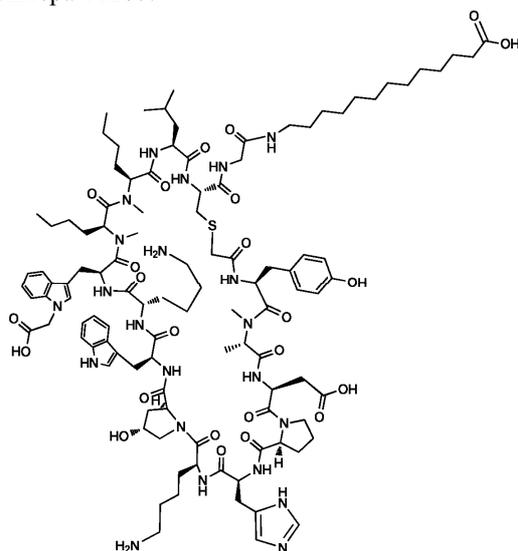


Соединение примера 11206 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоедине-

ния аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 1079,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1079,0823 (M+2H).

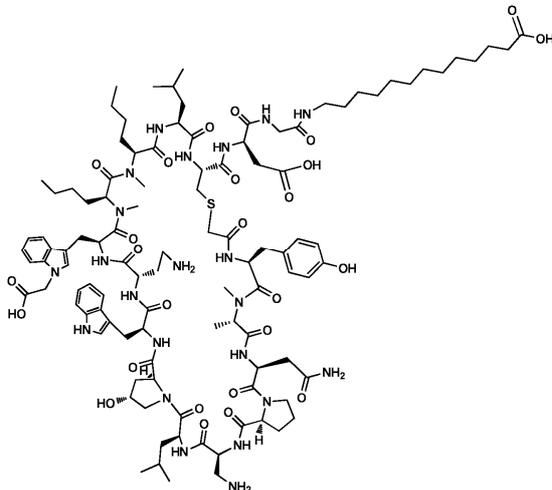
Получение соединения примера 11207.



Соединение примера 11207 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,14 мин; ESI-MS(+) m/z 1098,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1098,0917 (M+2H).

Получение соединения примера 11208.

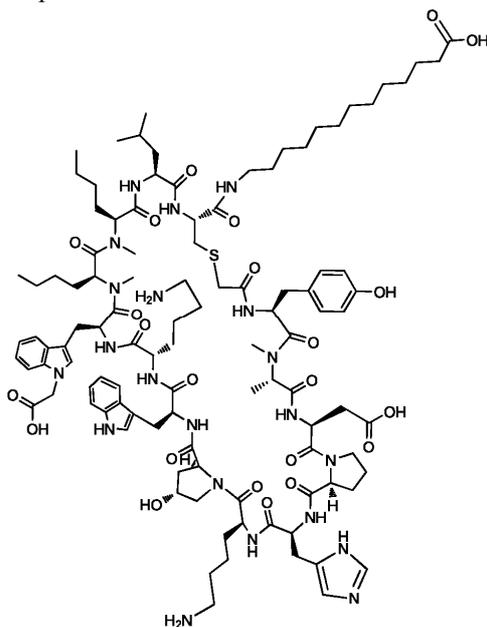


Соединение примера 11208 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 1108,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1108,0856 (M+2H).

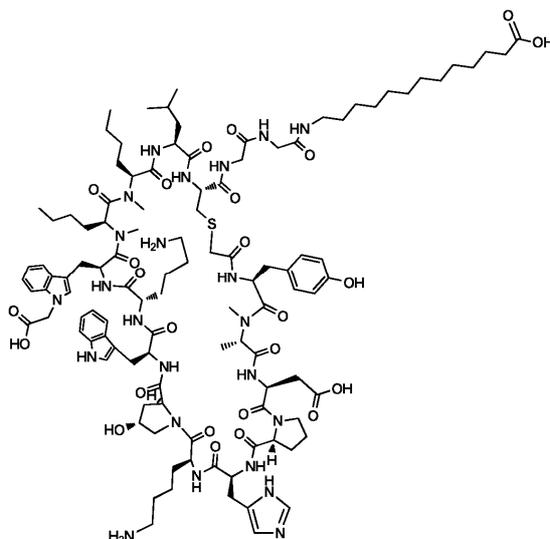
Получение соединения примера 11209.



Соединение примера 11209 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие D проведения анализа LCMS: время удерживания=1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1070,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1069,5802 (M+2H).

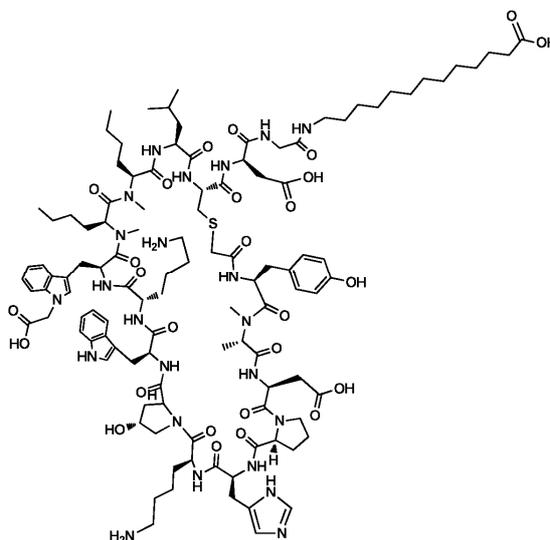
Получение соединения примера 11210.



Соединение примера 11210 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,96 мин; ESI-MS(+) m/z 1126,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1126,6015 (M+2H).

Получение соединения примера 11211.

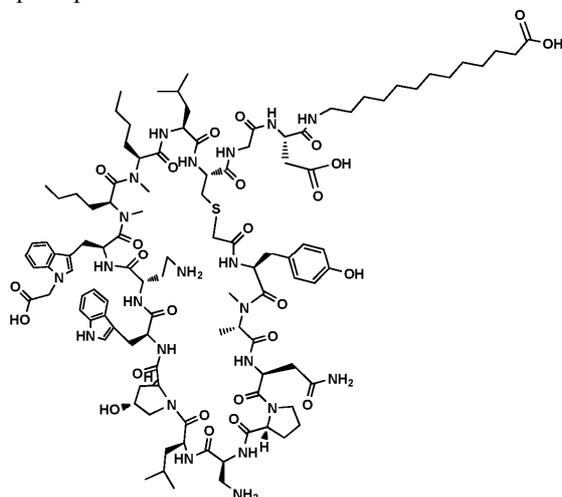


Соединение примера 11211 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; гра-

диент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие С проведения анализа LCMS: время удерживания=1,46 мин; ESI-MS(+) m/z 1155,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155,6043 (M+2H).

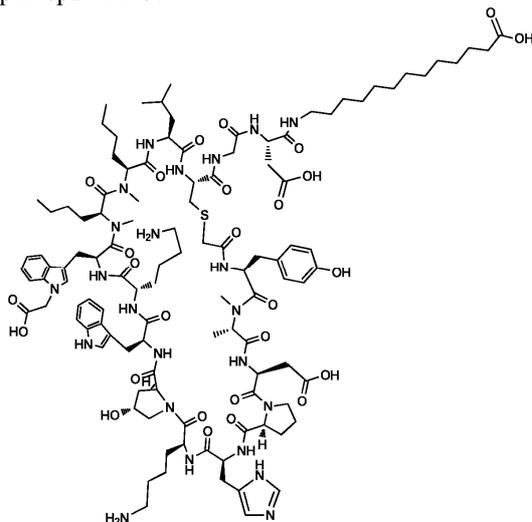
Получение соединения примера 11212.



Соединение примера 11212 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,97 мин; ESI-MS(+) m/z 1108,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1108,0828 (M+2H).

Получение соединения примера 11213.

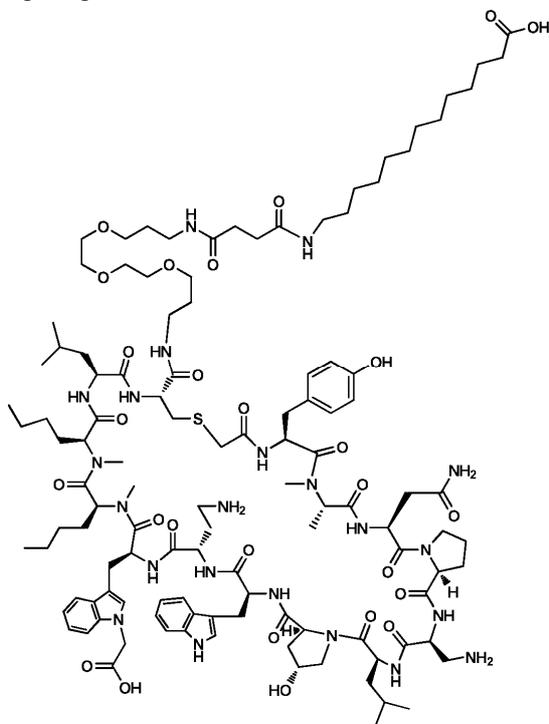


Соединение примера 11213 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих усло-

виях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,58 мин; ESI-MS(+) m/z 1155,9 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155,6020 (M+2H).

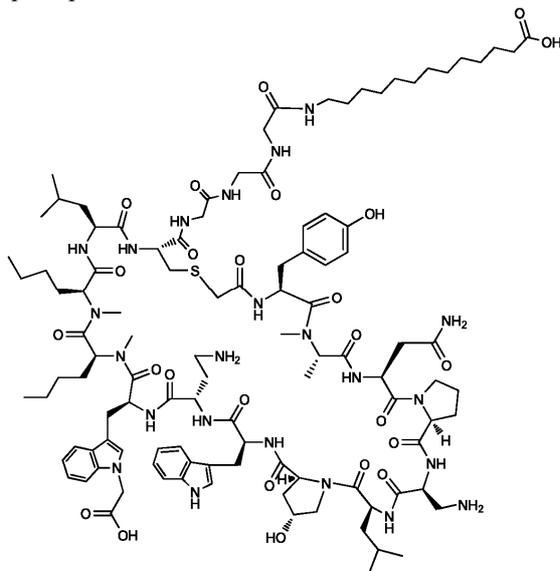
Получение соединения примера 11214.



Соединение примера 11214 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 8,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1173,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1173,1503 (M+2H).

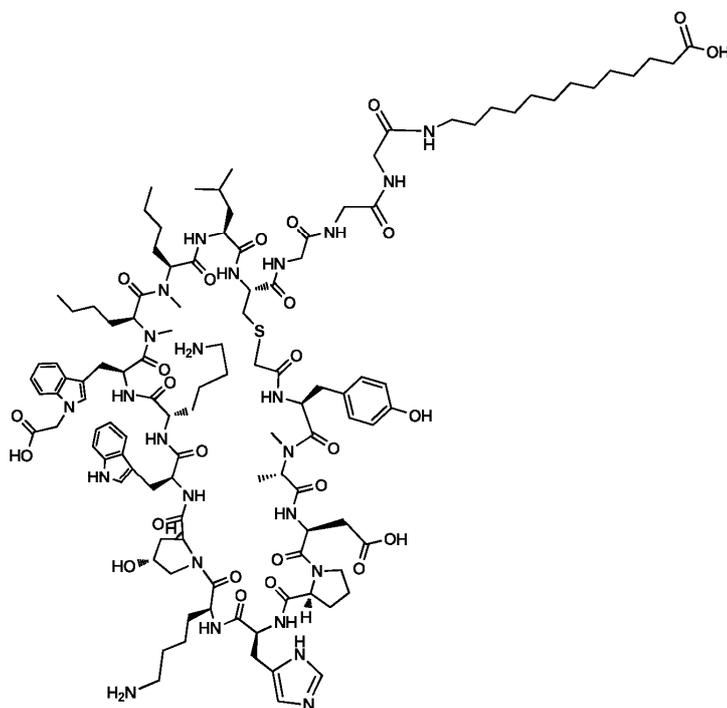
Получение соединения примера 11215.



Соединение примера 11215 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлорацетилхлорида", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 13 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие A проведения анализа LCMS: время удерживания=4,02 мин; ESI-MS(+) m/z 1108,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1107,5930 (M+2H).

Получение соединения примера 11216.

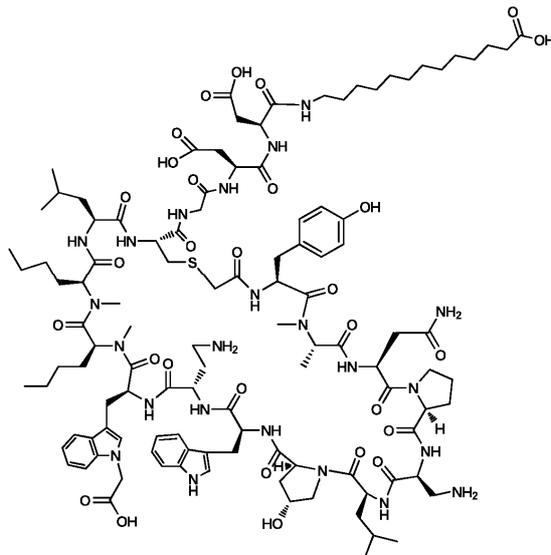


Соединение примера 11216 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,72 мин; ESI-MS(+) m/z 1155,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1155,1126 (M+2H).

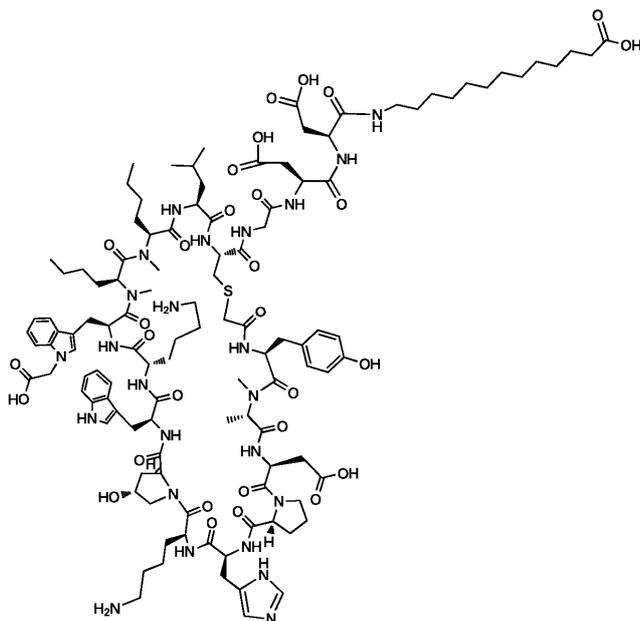
Получение соединения примера 11217.



Соединение примера 11217 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,55 мин; ESI-MS(+) m/z 1165,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1165,5995 (M+2H).

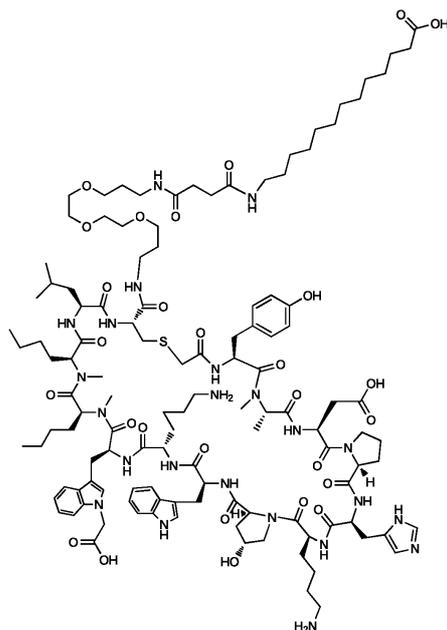
Получение соединения примера 11218.



Соединение примера 11218 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлорацетилхлорида", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида E использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие A проведения анализа LCMS: время удерживания=3,17 мин; ESI-MS(+) m/z 1213,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1213,1169 (M+2H).

Получение соединения примера 11219.

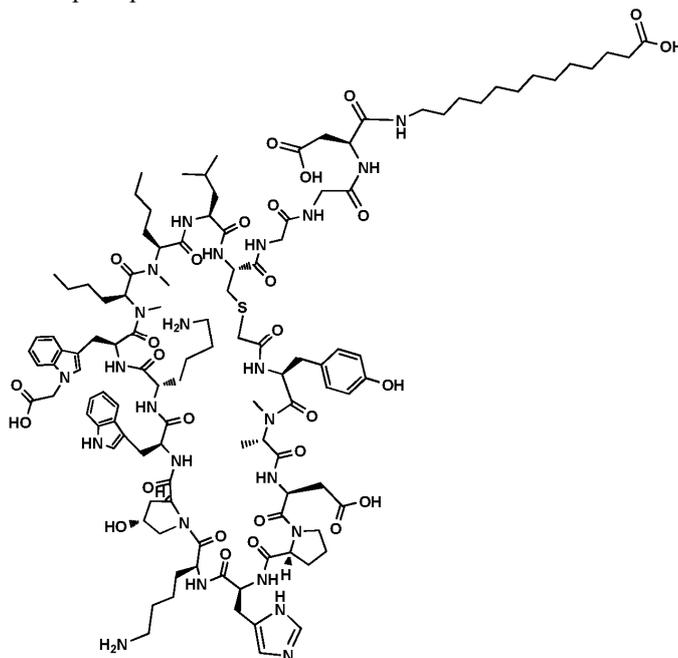


Соединение примера 11219 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоедине-

ния аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1220,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1220,6713 (M+2H).

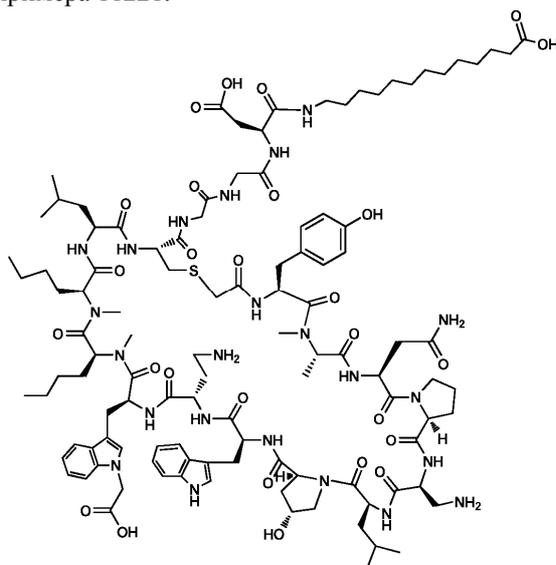
Получение соединения примера 11220.



Соединение примера 11220 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,49 мин; ESI-MS(+) m/z 1184,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1184,1140 (M+2H).

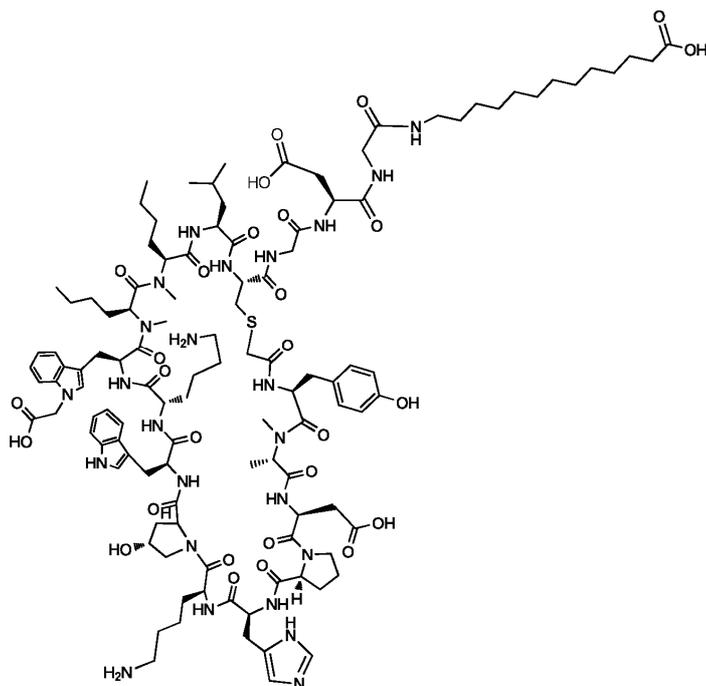
Получение соединения примера 11221.



Соединение примера 11221 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,79 мин; ESI-MS(+) m/z 1136,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136,5948 (M+2H).

Получение соединения примера 11222.

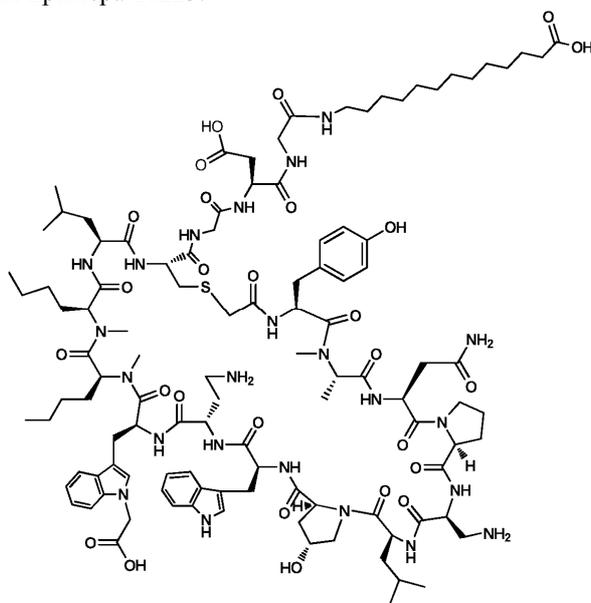


Соединение примера 11222 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоедине-

ния аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1184,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1184,1132 (M+2H).

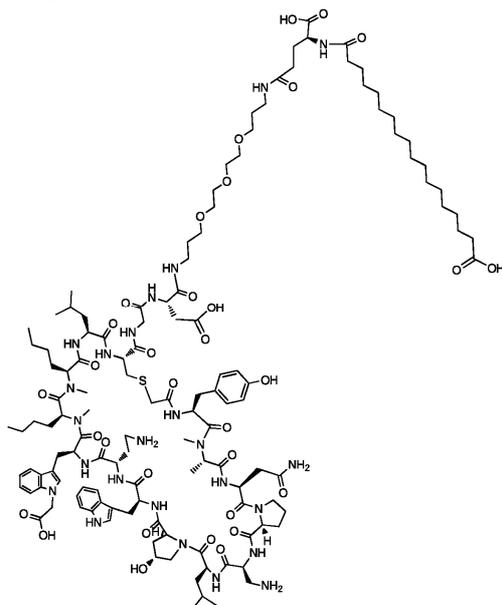
Получение соединения примера 11223.



Соединение примера 11223 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлорацетилхлорида", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Е использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,79 мин; ESI-MS(+) m/z 1136,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1136,5948 (M+2H).

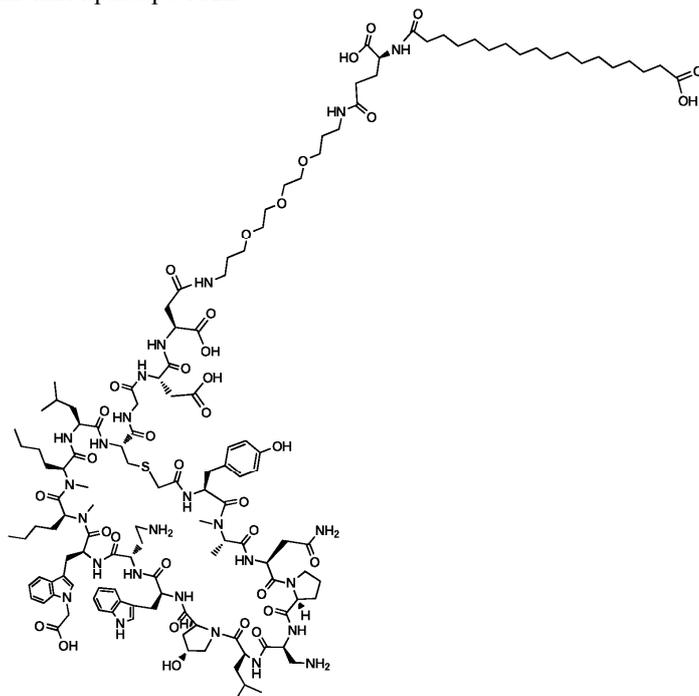
Получение соединения примера 11224.



Соединение примера 11224 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,13 мин; ESI-MS(+) m/z 1317,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316,2122 (M+2H).

Получение соединения примера 11225.

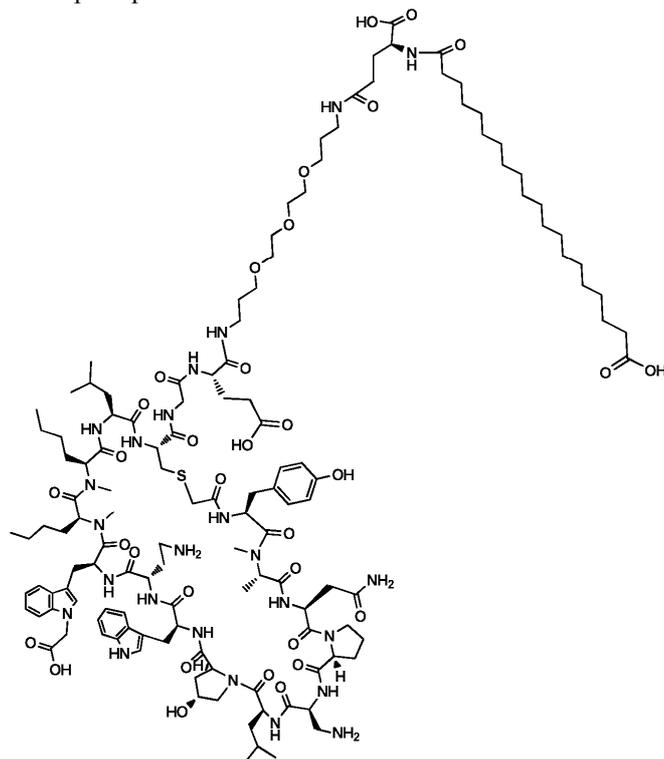


Соединение примера 11225 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 35,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 1374,2 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1373,7259 (M+2H).

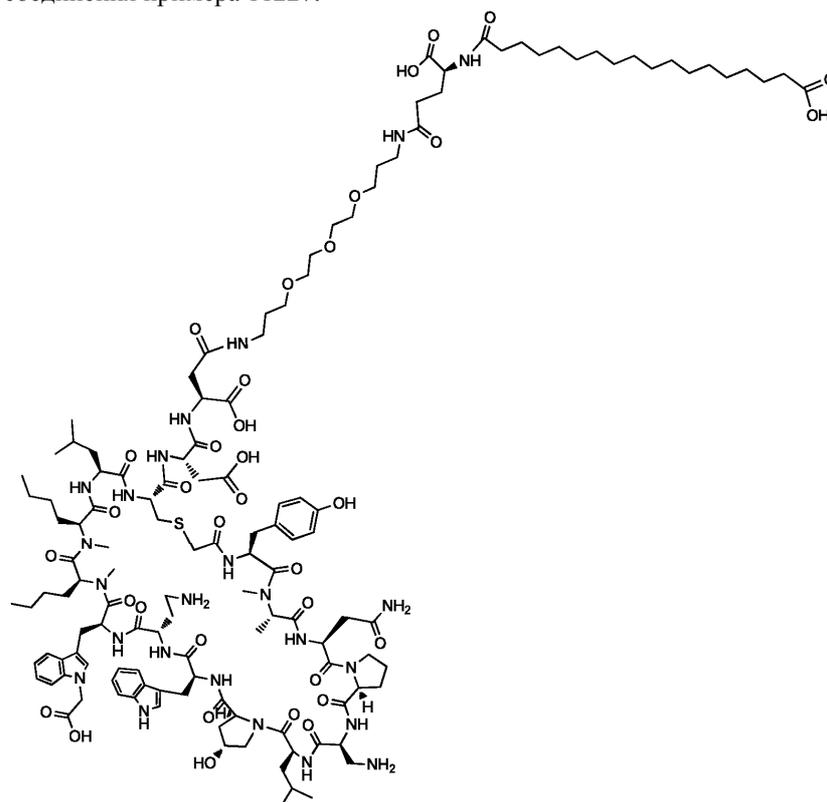
Получение соединения примера 11226.



Соединение примера 11226 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 1337,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1337,2332 (M+2H).

Получение соединения примера 11227.

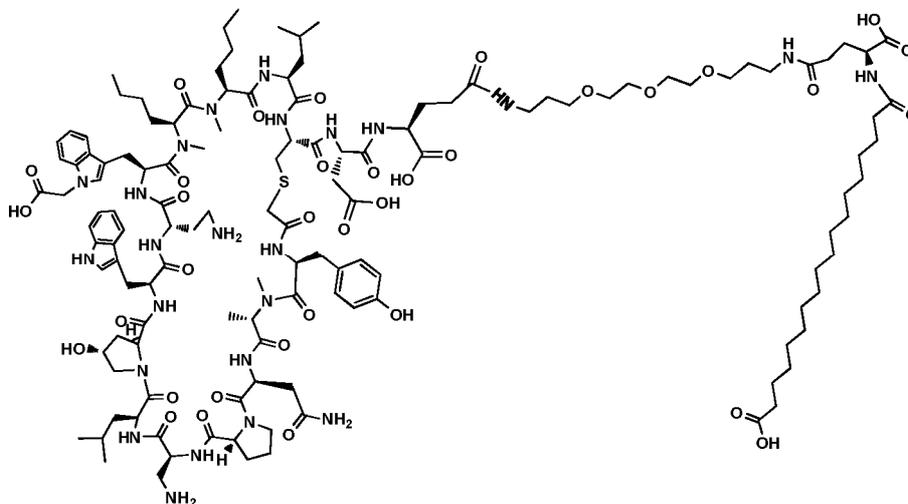


Соединение примера 11227 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75%

В течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 1345,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1345,2147 (M+2H).

Получение соединения примера 11228.

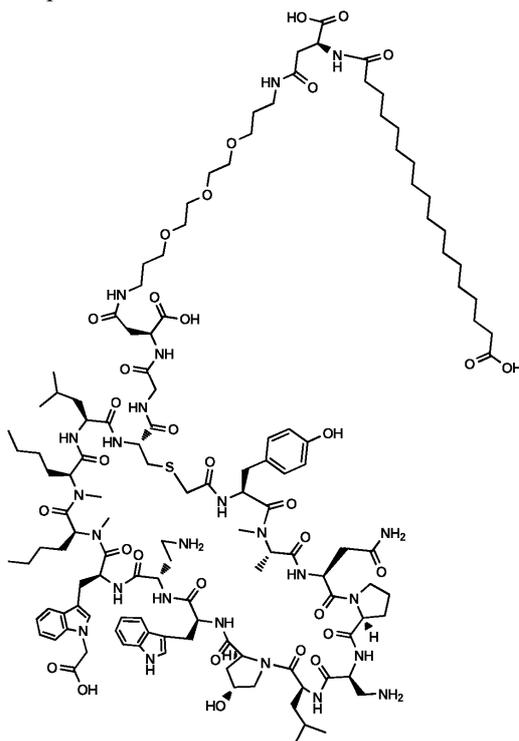


Соединение примера 11228 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоедине-

ния В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,28 мин; ESI-MS(+) m/z 1352,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1352,2227 (M+2H).

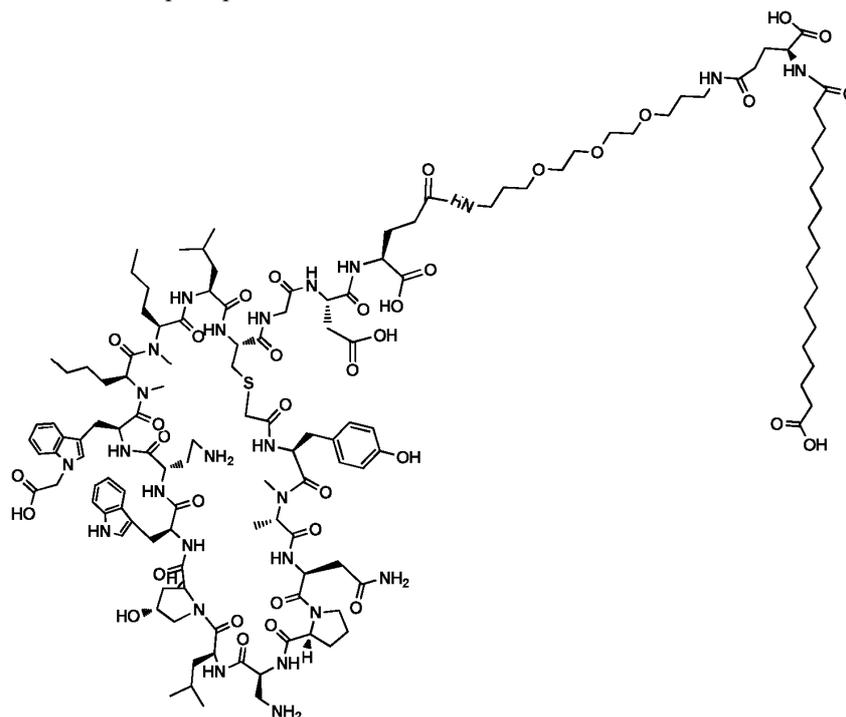
Получение соединения примера 11229.



Соединение примера 11229 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 1309,8 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1309,2043 (M+2H).

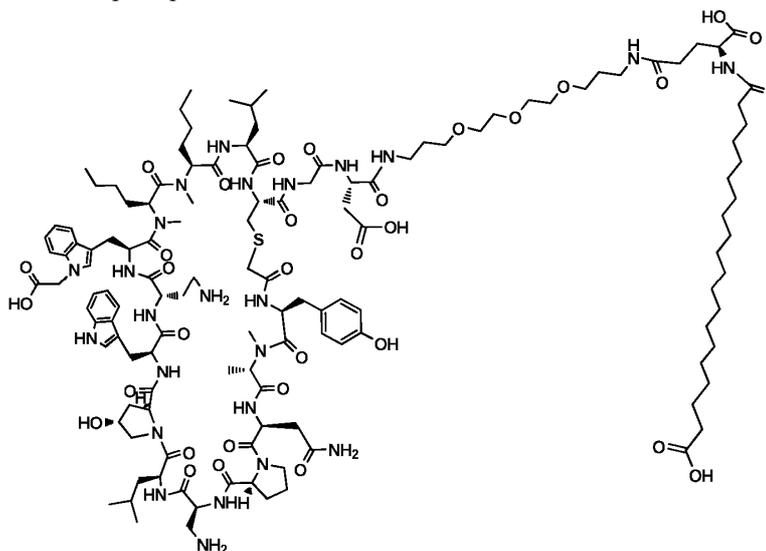
Получение соединения примера 11230.



Соединение примера 11230 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 1380,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1380,7350 (M+2H).

Получение соединения примера 11231.

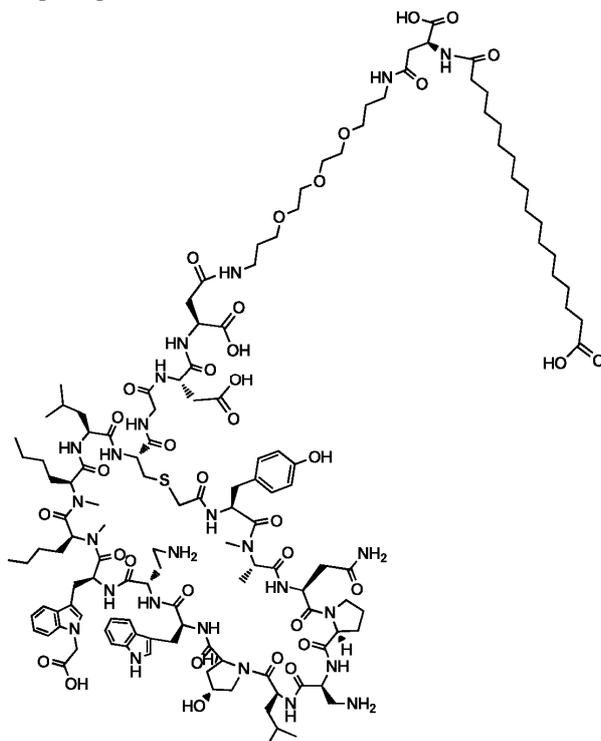


Соединение примера 11231 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоедине-

ния аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида F использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 1330,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1330,2260 (M+2H).

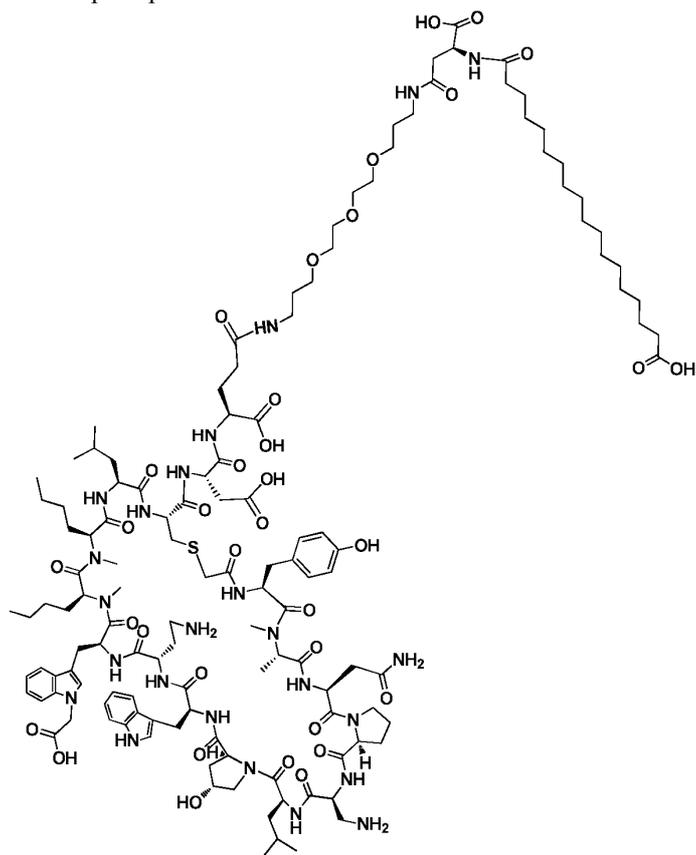
Получение соединения примера 11232.



Соединение примера 11232 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,28 мин; ESI-MS(+) m/z 1367,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1366,7180 (M+2H).

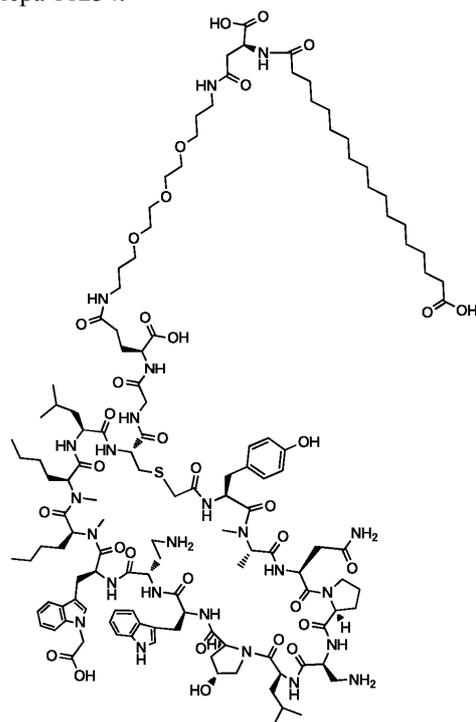
Получение соединения примера 11233.



Соединение примера 11233 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,18 мин; ESI-MS(+) m/z 1345,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1345,2151.
(M+2H).

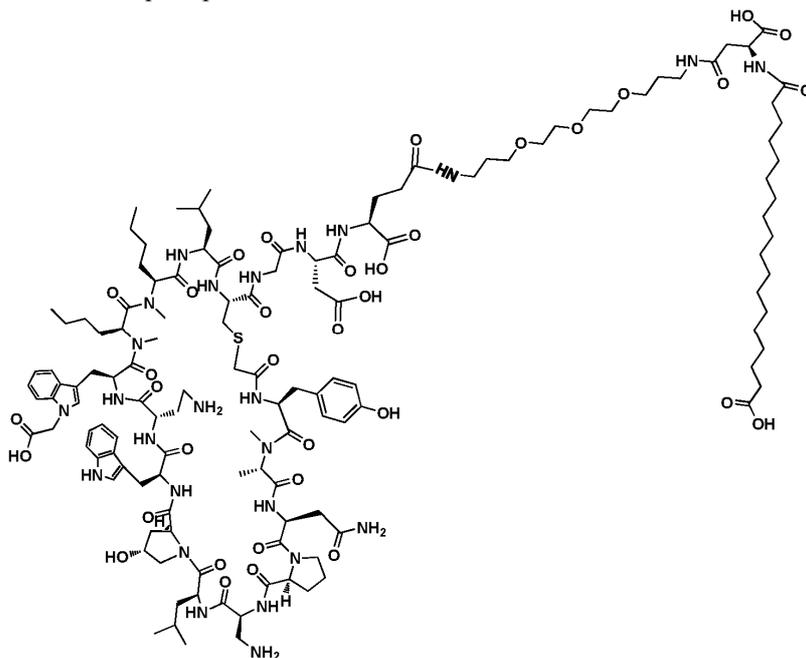
Получение соединения примера 11234.



Соединение примера 11234 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 1317,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316,2133 (M+2H).

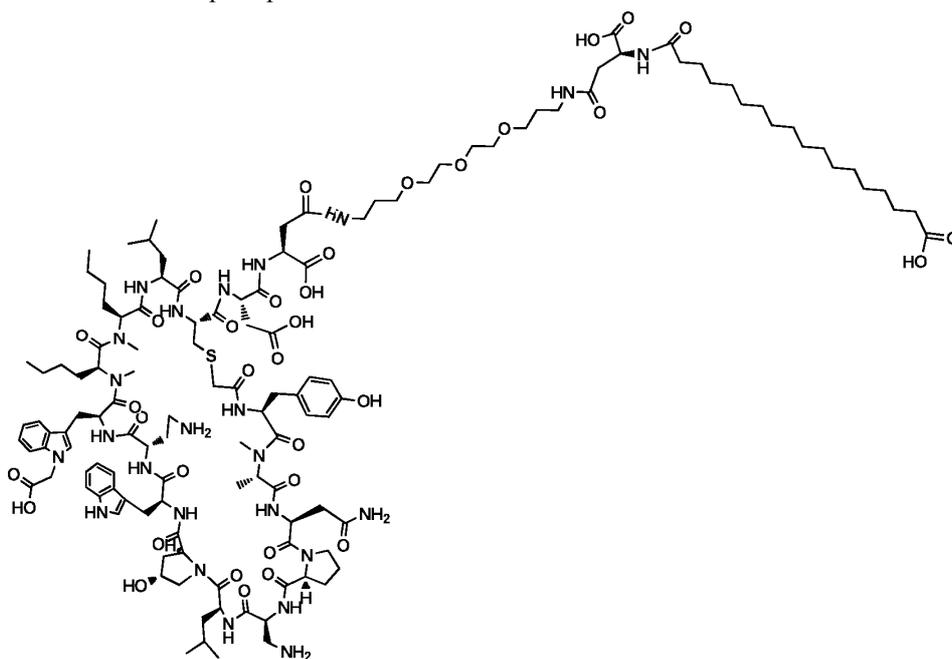
Получение соединения примера 11235.



Соединение примера 11235 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,26 мин; ESI-MS(+) m/z 1374,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1373,7263 (M+2H).

Получение соединения примера 11236.

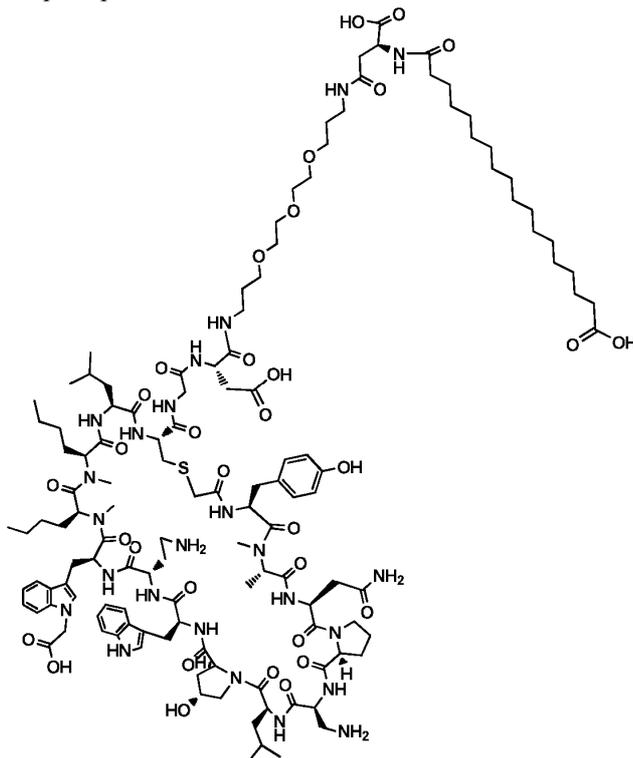


Соединение примера 11236 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,31 мин; ESI-MS(+) m/z 1338,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1338,2058 (M+2H).

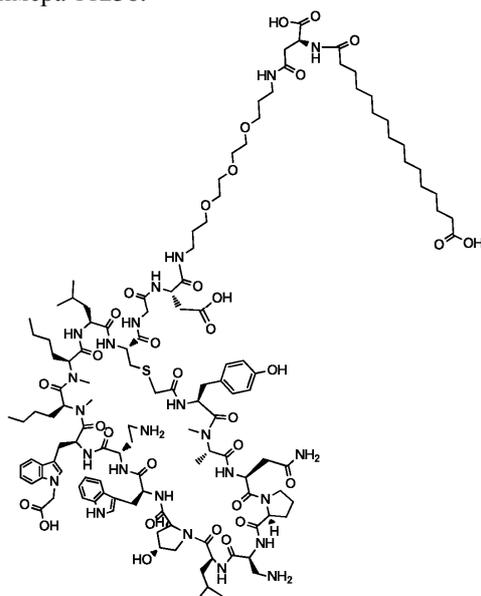
Получение соединения примера 11237.



Соединение примера 11237 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида G использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,45 мин; ESI-MS(+) m/z 1309,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1309,2068 (M+2H).

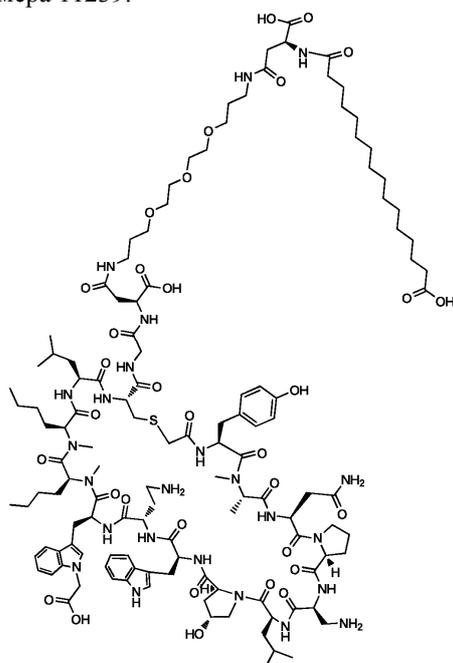
Получение соединения примера 11238.



Соединение примера 11238 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,37 мин; ESI-MS(+) m/z 1295,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1295,1866 (M+2H).

Получение соединения примера 11239.

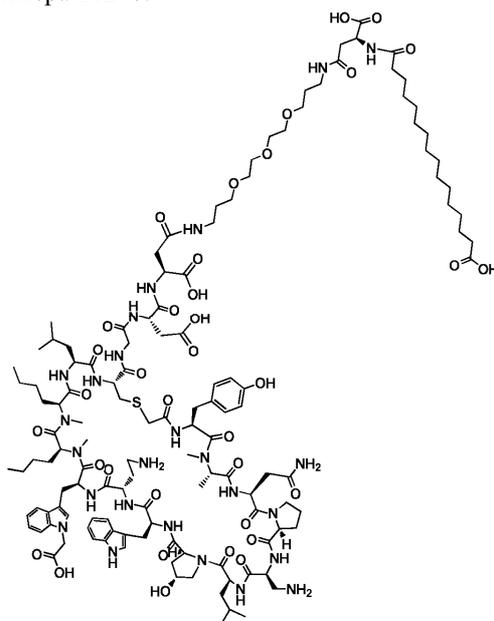


Соединение примера 11239 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоедине-

ния аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1295,6 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1295,1864 (M+2H).

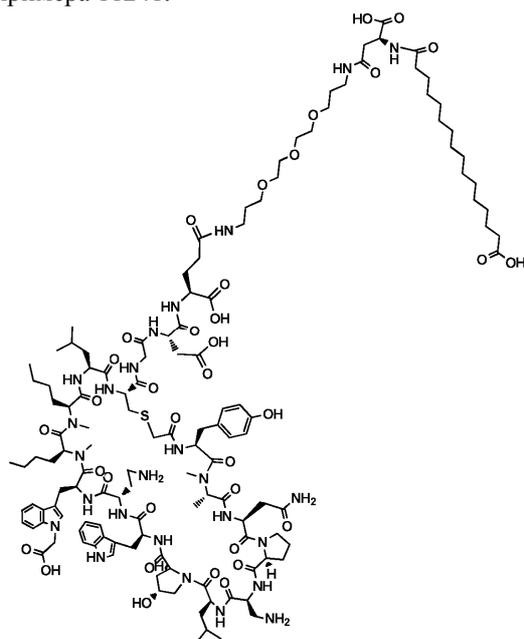
Получение соединения примера 11240.



Соединение примера 11240 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 1353,1 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1352,7005 (M+2H).

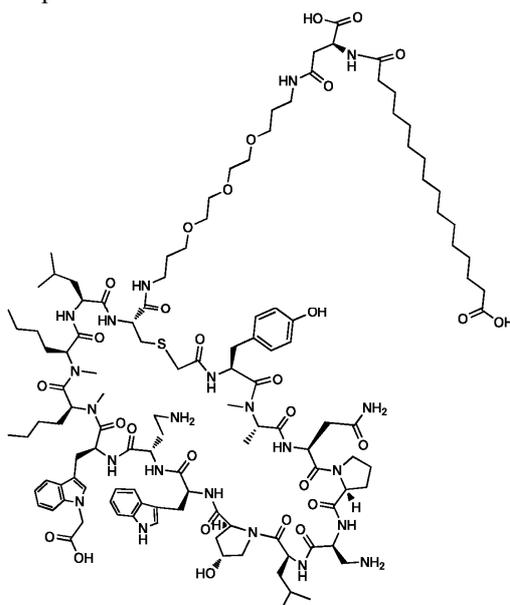
Получение соединения примера 11241.



Соединение примера 11241 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,31 мин; ESI-MS(+) m/z 1360,0 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1359,7091 (M+2H).

Получение соединения примера 11242.

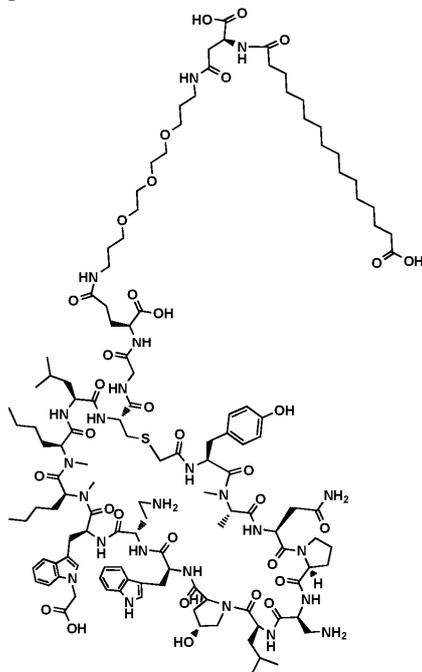


Соединение примера 11242 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного

снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-80% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 27,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,54 мин; ESI-MS(+) m/z 1209,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1209,1651 (M+2H).

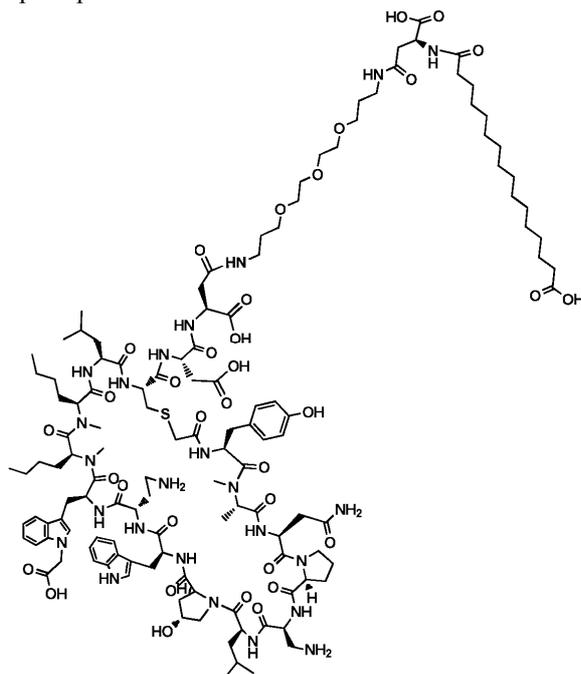
Получение соединения примера 11243.



Соединение примера 11243 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony А: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony А: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony А: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1302,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1302,1978 (M+2H).

Получение соединения примера 11244.

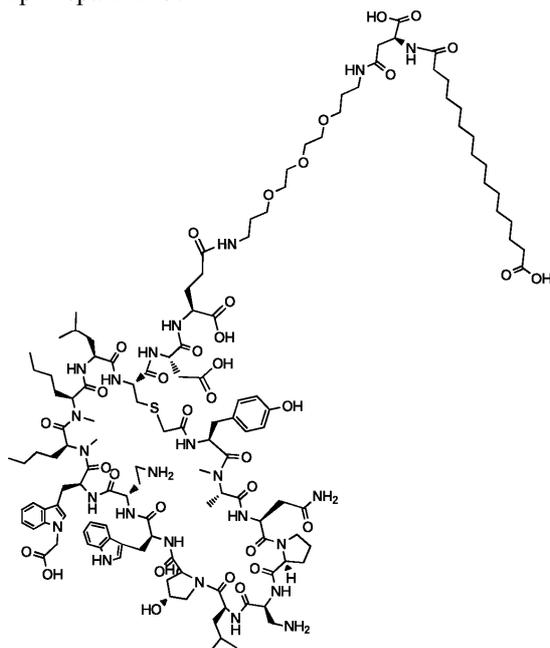


Соединение примера 11244 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортригилхлорида H использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70%

В течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 33,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,14 мин; ESI-MS(+) m/z 1324,3 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1324,1926 (M+2H).

Получение соединения примера 11245.

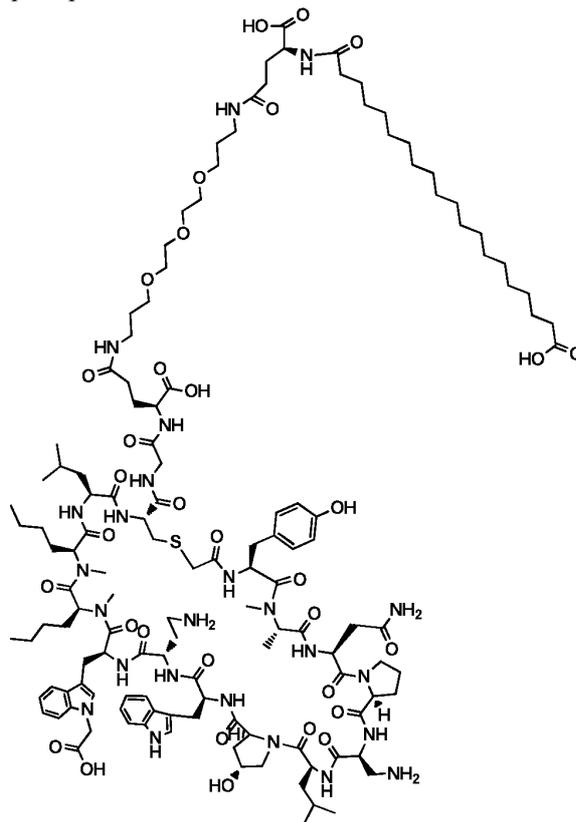


Соединение примера 11245 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Н использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 26,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,15 мин; ESI-MS(+) m/z 1331,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1331,2001 (M+2H).

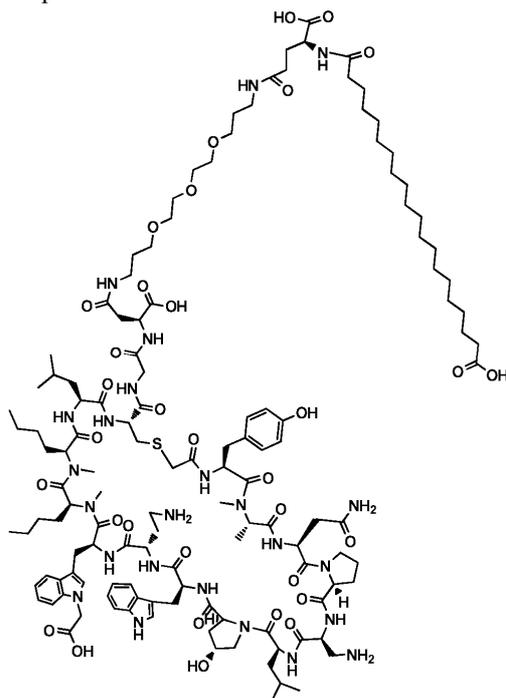
Получение соединения примера 11246.



Соединение примера 11246 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Xselect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,59 мин; ESI-MS(+) m/z 1337,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1337,2369 (M+2H).

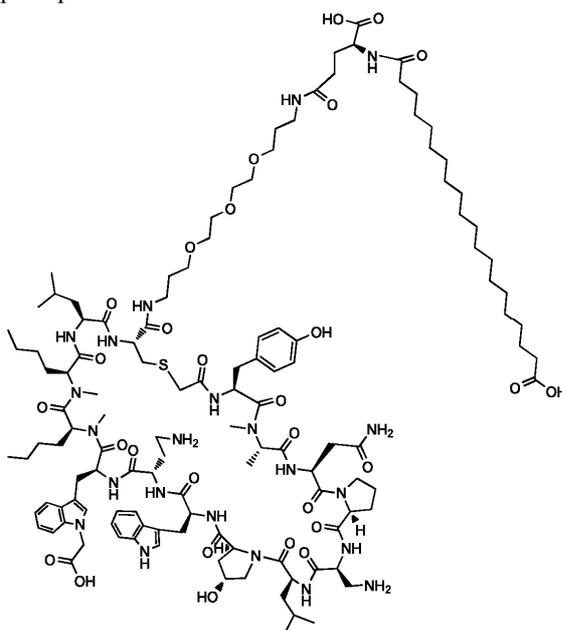
Получение соединения примера 11247.



Соединение примера 11247 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения B", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину B", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика A присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ A полного снятия защиты" и "Способ A циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие B проведения анализа LCMS: время удерживания=2,61 мин; ESI-MS(+) m/z 1330,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1330,2305 (M+2H).

Получение соединения примера 11248.

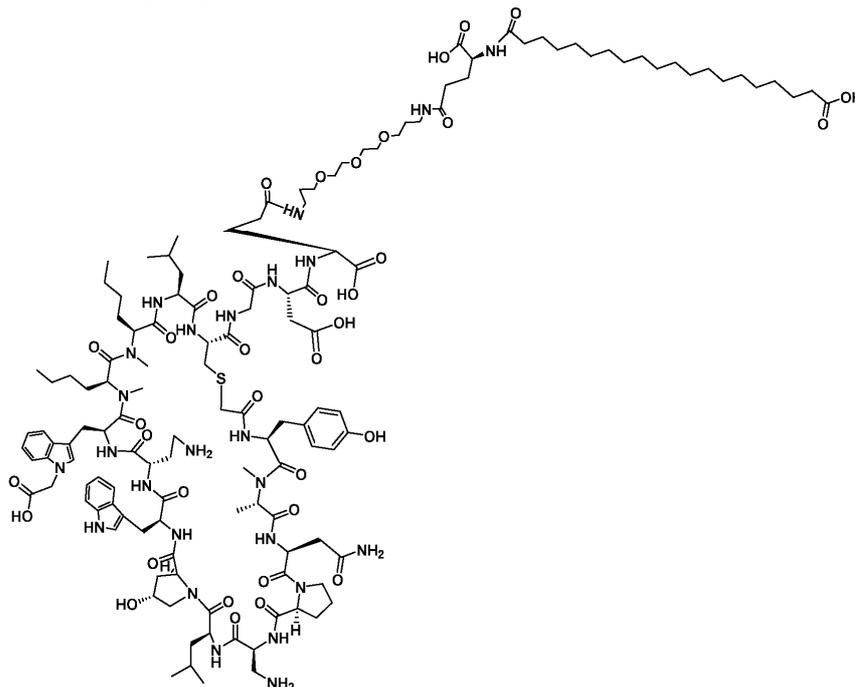


Соединение примера 11248 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 15-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 1244,5 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1244,2027 (M+2H).

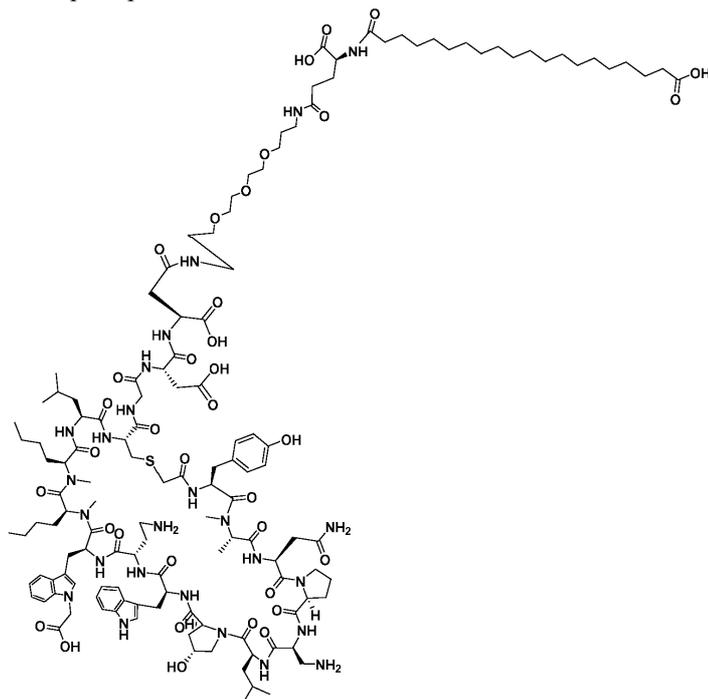
Получение соединения примера 11249.



Соединение примера 11249 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 1395,2.

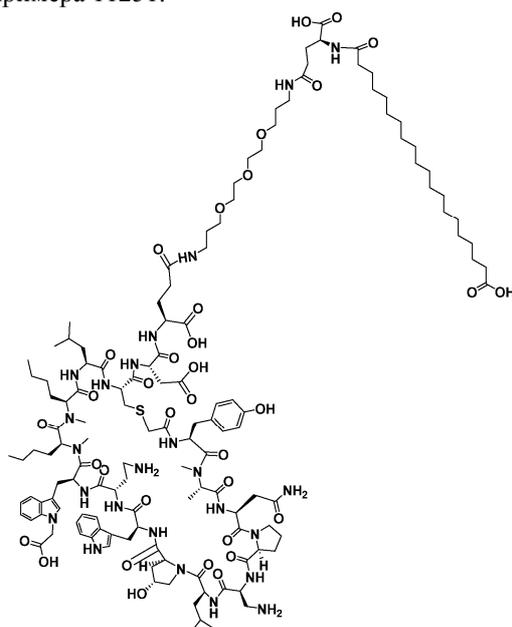
Получение соединения примера 11250.



Соединение примера 11250 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты",

"Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,49 мин; ESI-MS(+) m/z 1388,2.
Получение соединения примера 11251.

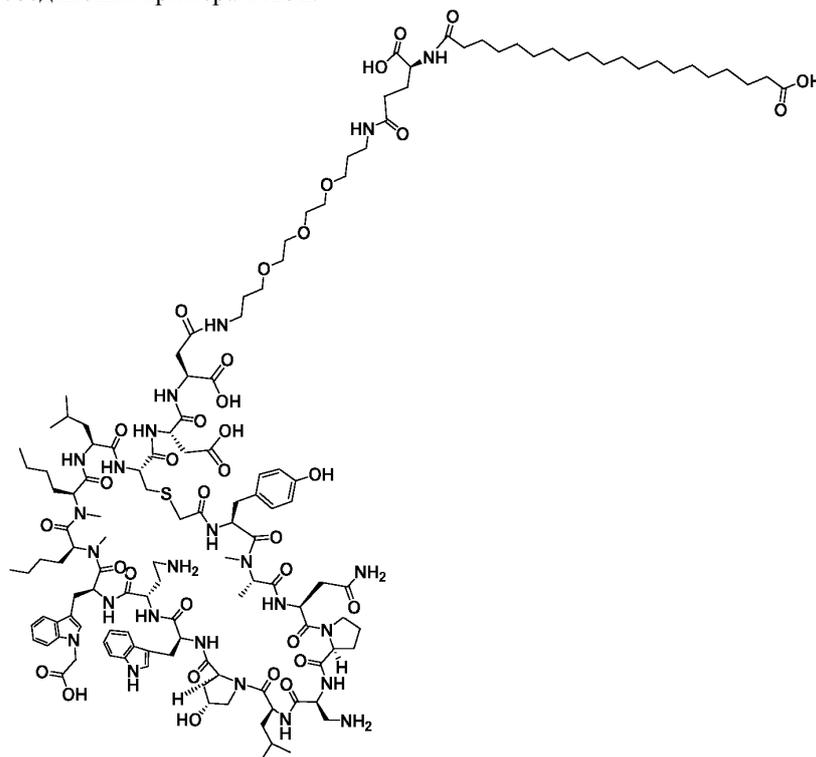


Соединение примера 11251 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1366,7.

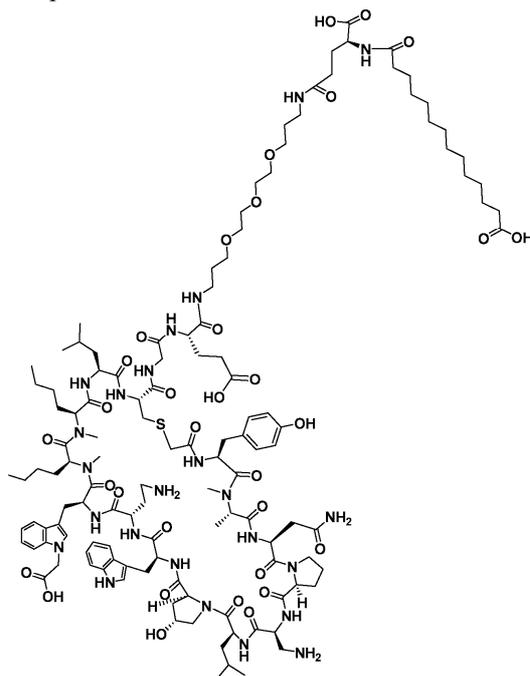
Получение соединения примера 11252.



Соединение примера 11252 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида I использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-60% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

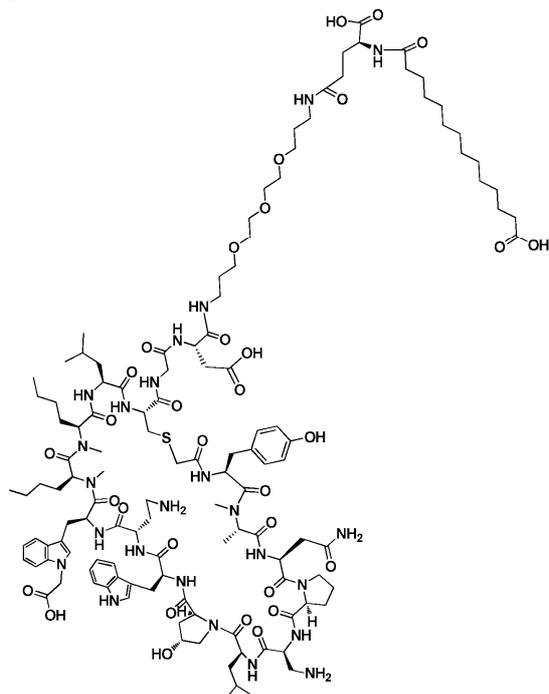
Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1359,7.

Получение соединения примера 11253.



Соединение примера 11253 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида J использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,23 мин; ESI-MS(+) m/z 1295,4. Получение соединения примера 11254.

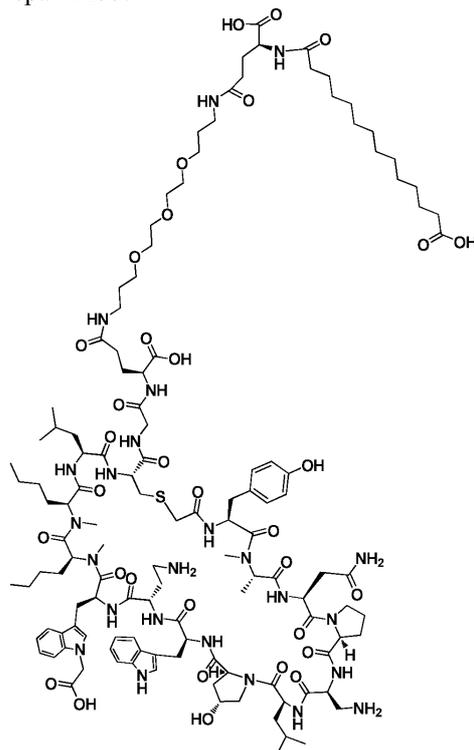


Соединение примера 11254 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для

получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида J использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,21 мин; ESI-MS(+) m/z 1288,5.

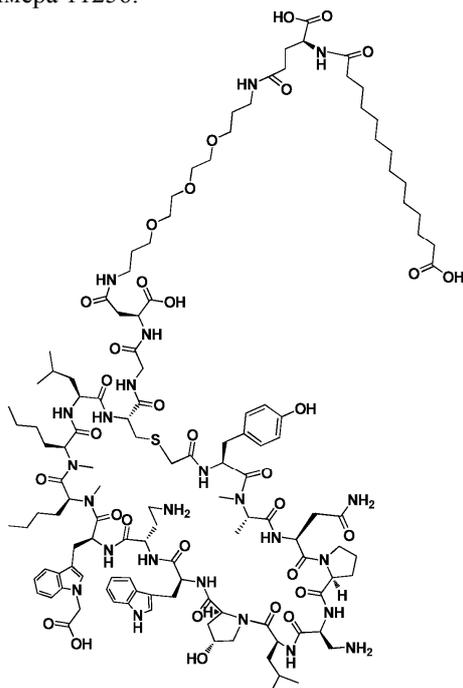
Получение соединения примера 11255.



Соединение примера 11255 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида J использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,20 мин; ESI-MS(+) m/z 1295,4.

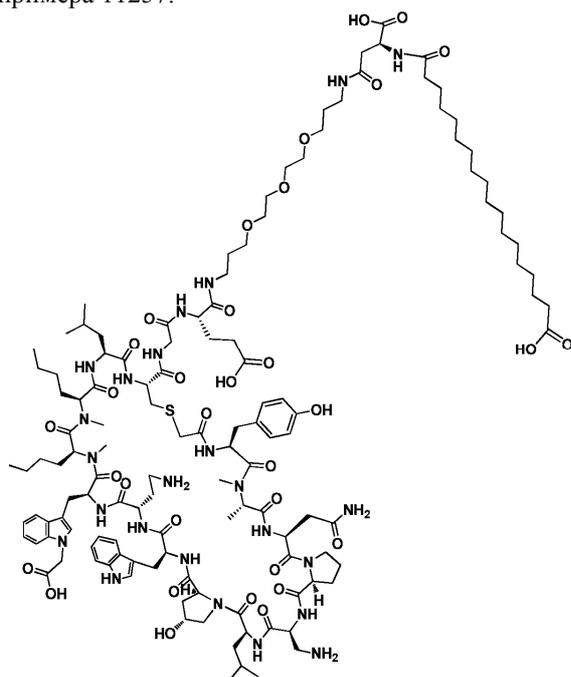
Получение соединения примера 11256.



Соединение примера 11256 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида J использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-70% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,20 мин; ESI-MS(+) m/z 1288,5.

Получение соединения примера 11257.

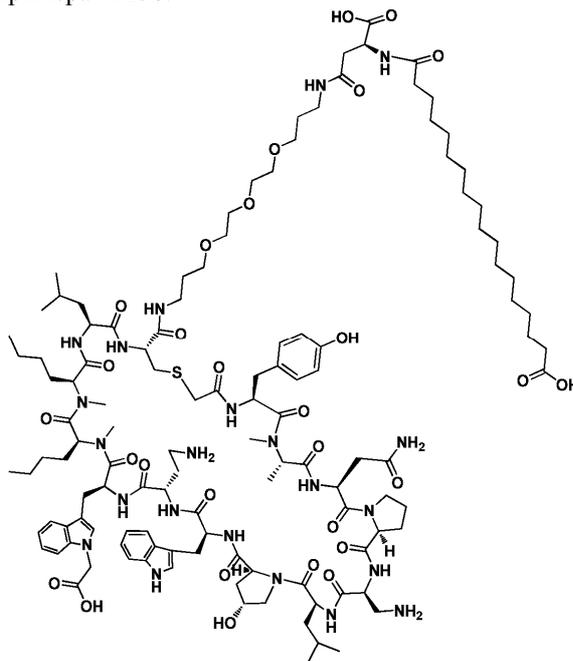


Соединение примера 11257 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида N использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 22,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,38 мин; ESI-MS(+) m/z 1316,7 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1316,2101 (M+2H).

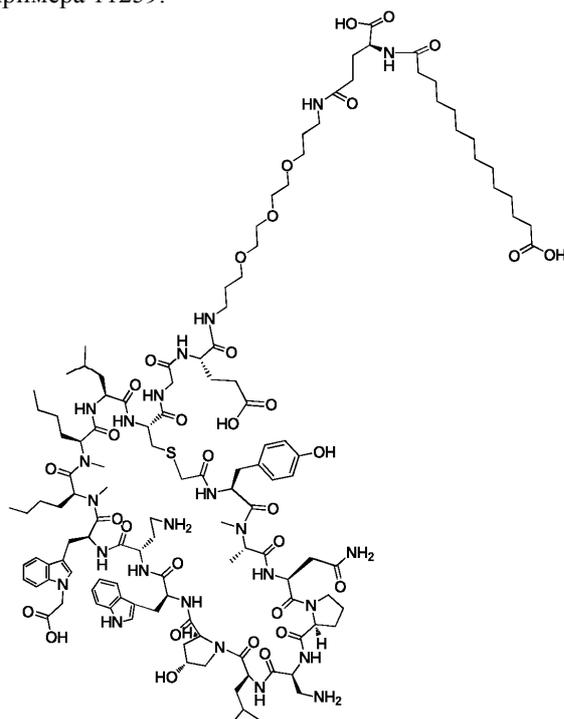
Получение соединения примера 11258.



Соединение примера 11258 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида N использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 10-75% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1223,4 (M+2H); ESI-HRMS(+) m/z: 1223,1770 (M+2H).

Получение соединения примера 11259.

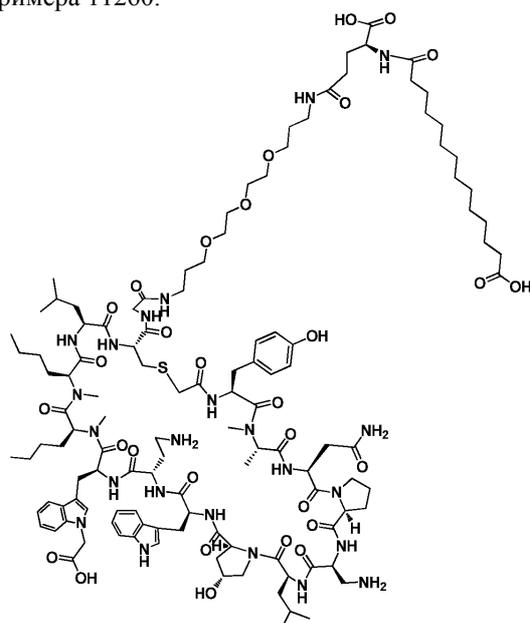


Соединение примера 11259 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты",

"Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Q использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,40 мин; ESI-MS(+) m/z 1202,5.

Получение соединения примера 11260.

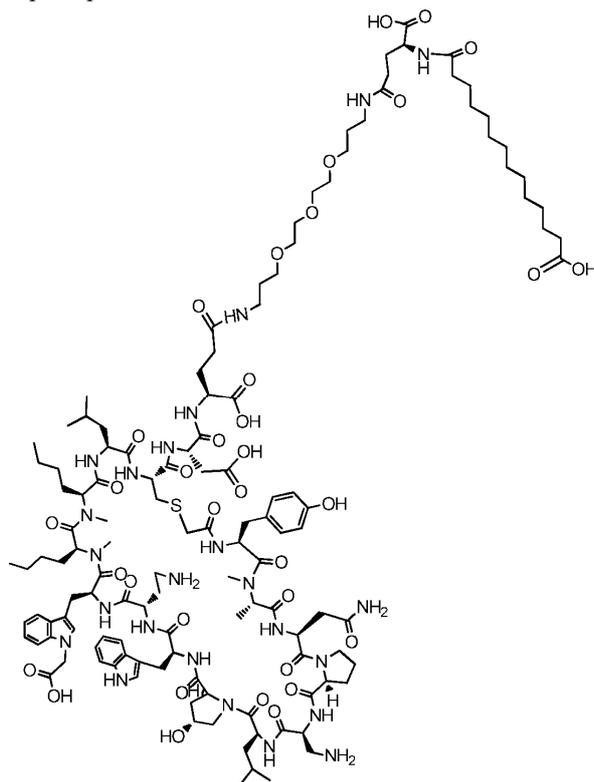


Соединение примера 11260 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты",

"Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Q использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,34 мин; ESI-MS(+) m/z 1231,1.
Получение соединения примера 11261.

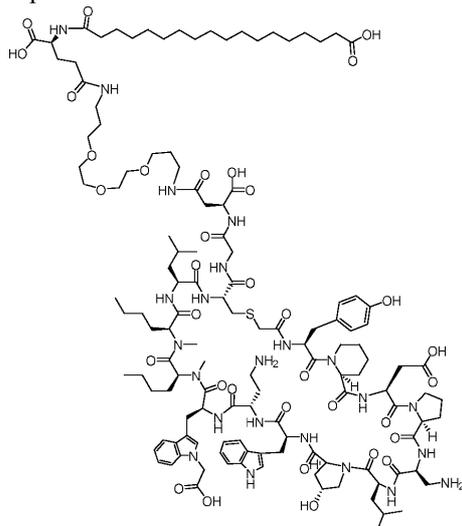


Соединение примера 11261 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения В", "Способ Symphony A:

Методика присоединения к вторичному амину В", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу 2-хлортритилхлорида Q использовали в этом синтезе. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 30 мм×250 мм; подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 25-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие В проведения анализа LCMS: время удерживания=2,11 мин; ESI-MS(+) m/z 1324,7.

Получение соединения примера 11262.

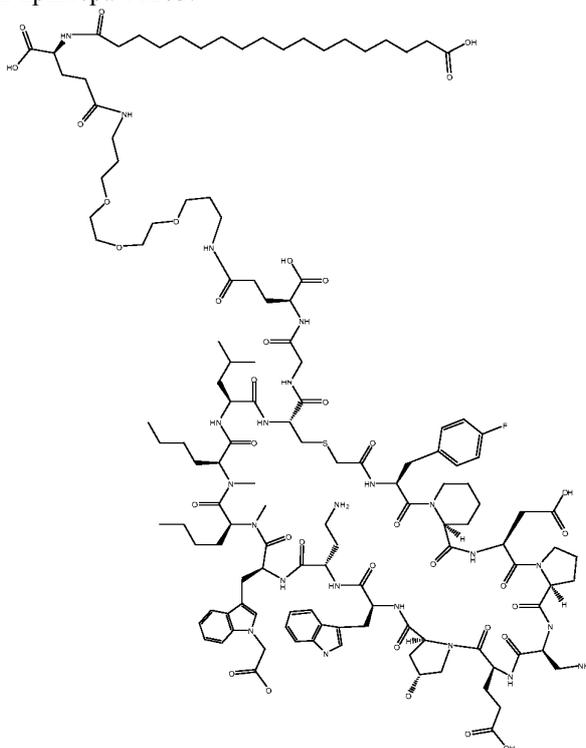


Соединение примера 11262 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90,9%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,83 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1329,7089 (M+2H).

Получение соединения примера 11263.



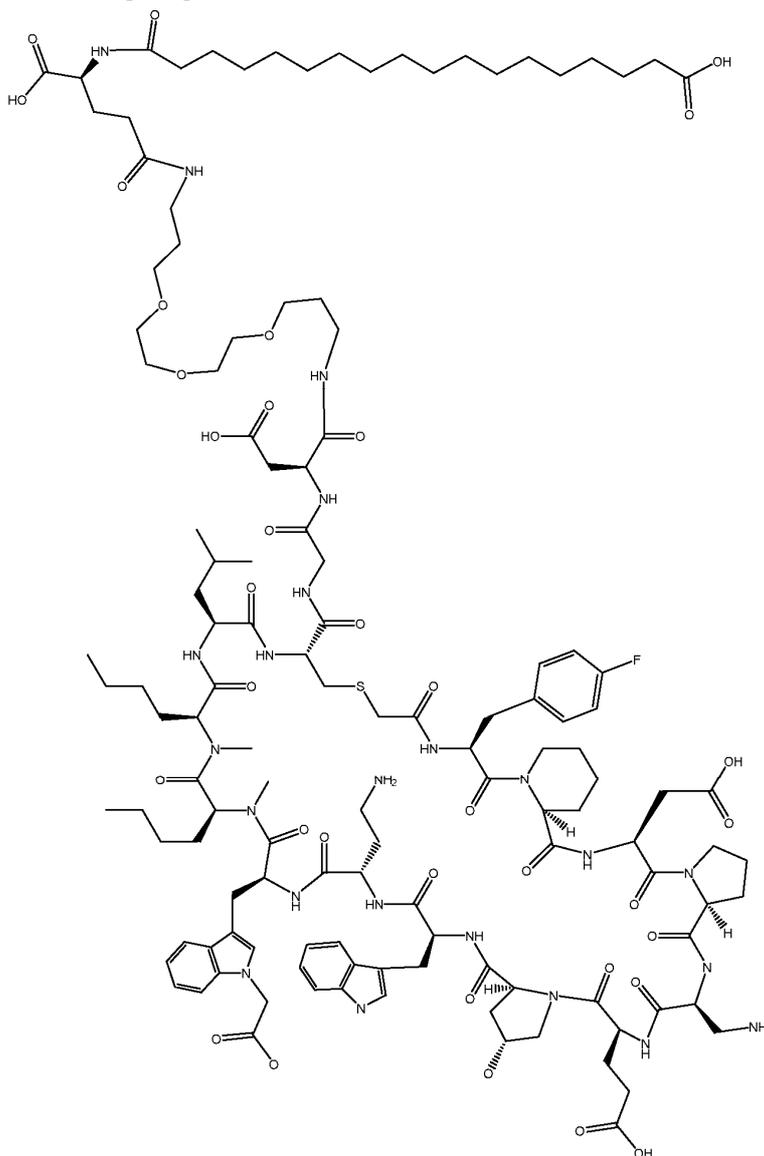
Соединение примера 11263 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 19 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,7%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,17 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1345,6943 (M+2H).

Получение соединения примера 11264.



Соединение примера 11264 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

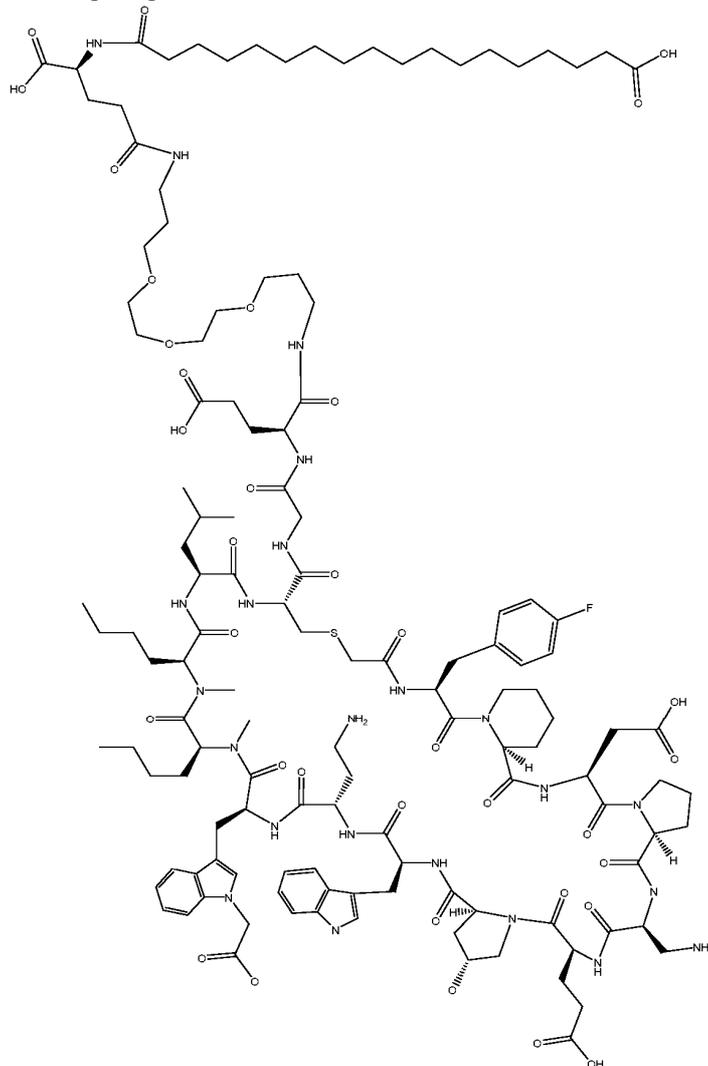
Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочи-

шенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с

0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,3%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,23 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1338,6835 (M+2H).

Получение соединения примера 11265.

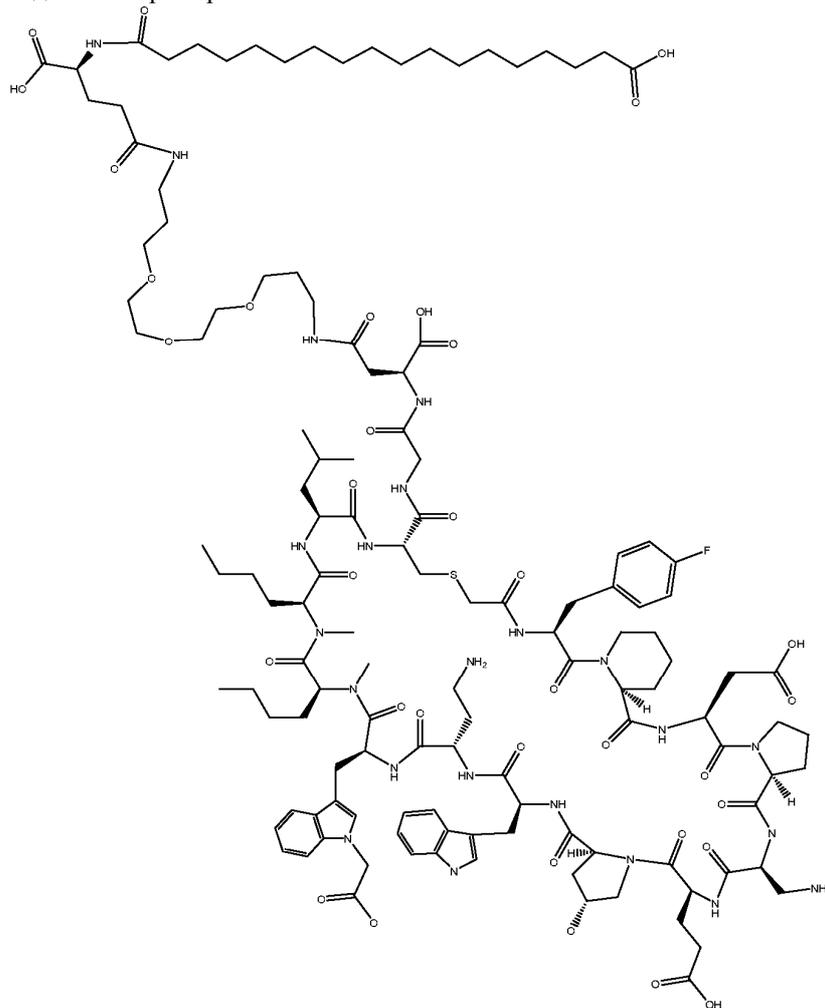


Соединение примера 11265 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,23 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1345,6946 (M+2H).

Получение соединения примера 11266.

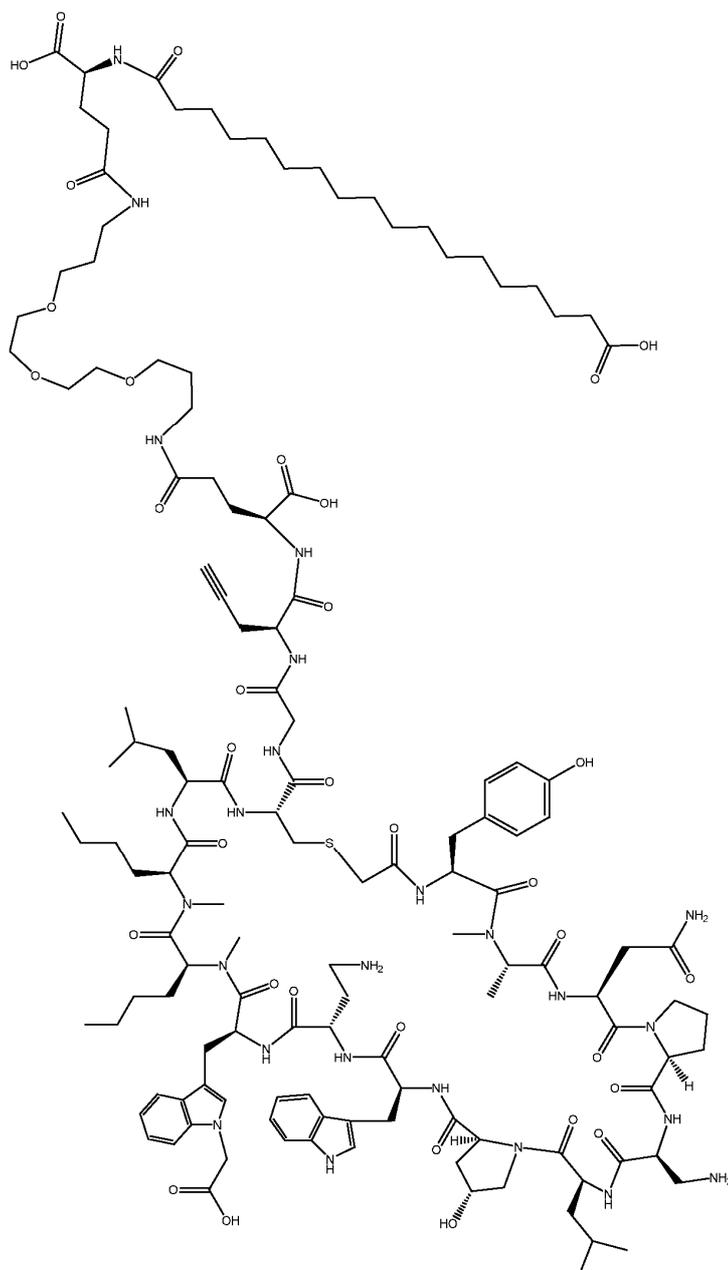


Соединение примера 11266 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 24 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,0%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,19 мин.

Получение соединения примера 11267.

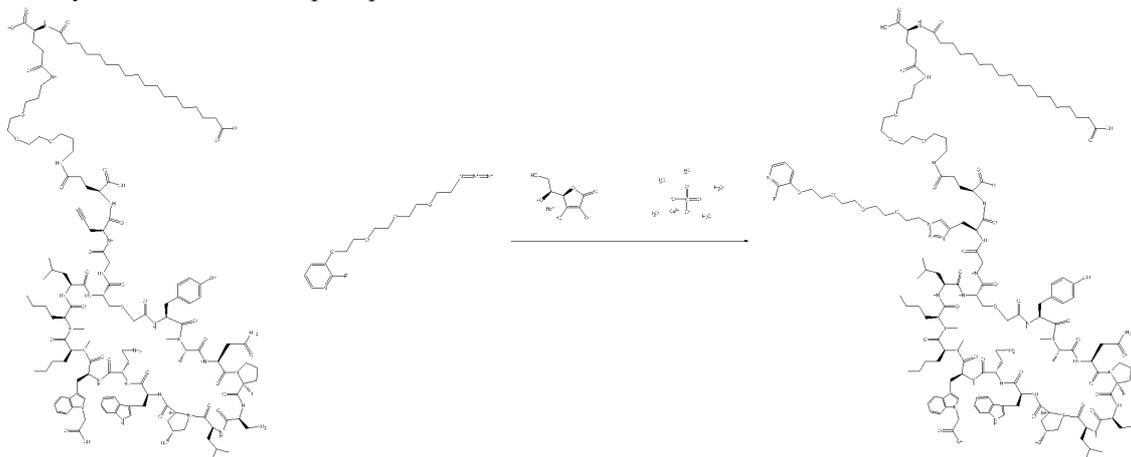


Соединение примера 11267 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, за исключением того, что реакцию проводили в масштабе 0,6 ммоль, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 280 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=3,98 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1370,7382 (M+2H).

Получение соединения примера 11268.

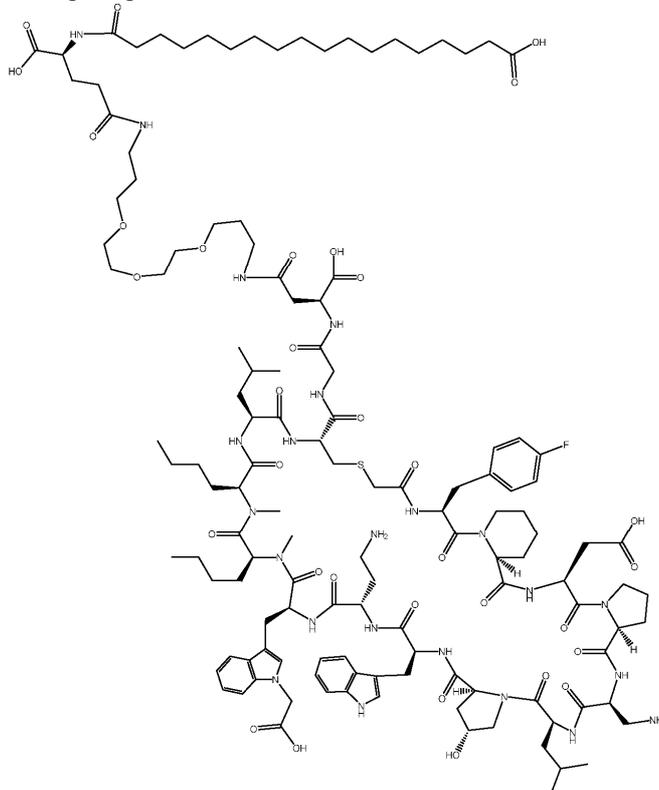


Соединение примера 11268 получали следующим образом. В сосуд объемом 1 драм добавляли соединение примера 11267 (30 мг, 10,11 мкмоль) в воде (5 мл). К этому добавляли t-BuOH (5 мл) и 3-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)-2-фторпиридин (6,35 мг, 0,020 ммоль). Раствор перемешивали, а затем добавляли аскорбат натрия (2,60 мг, 0,013 ммоль) и раствор пентагидрата сульфата меди (II) (0,015 мл, 3,03 мкмоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Реакцию проверяли при помощи LC/MS и она была завершена. Неочищенную реакционную смесь вводили сразу в колонку для хроматографии с обращенной фазой.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза A: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза B: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% B в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98,7%.

Условие A проведения анализа LCMS: время удерживания=4,01 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1528,6 (M+2H).

Получение соединения примера 11269.



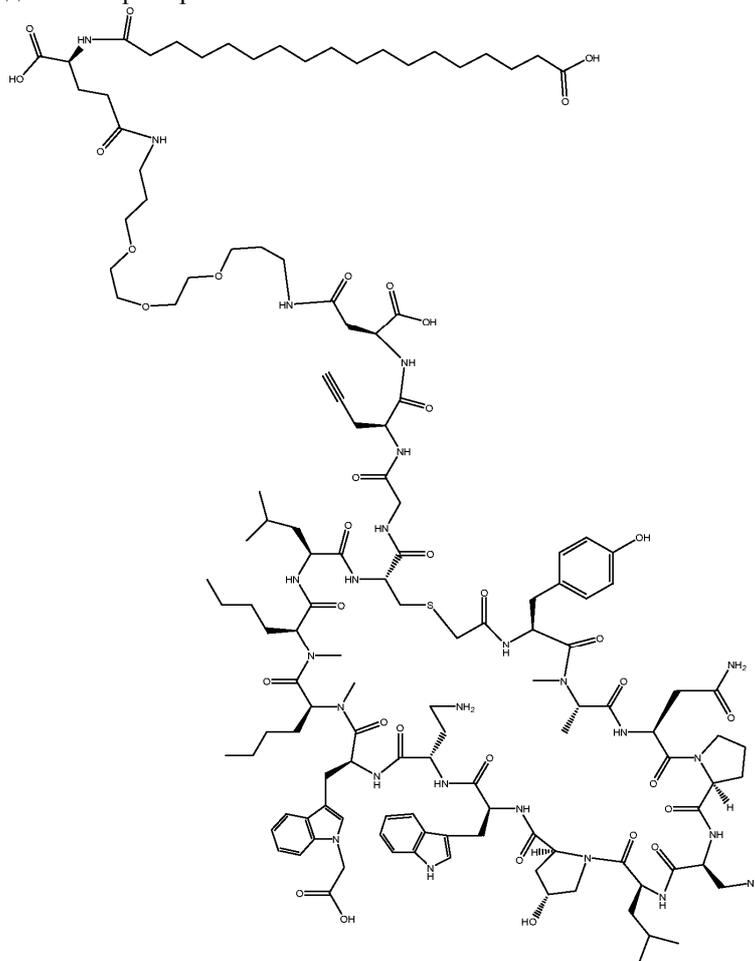
Соединение примера 11269 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A:

осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 21 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90,6%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,25 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1330,7059 (M+2H).

Получение соединения примера 11270.



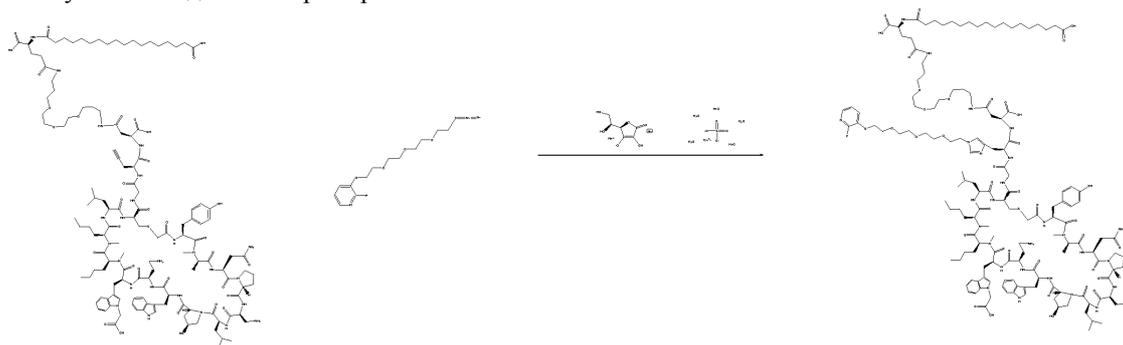
Соединение примера 11270 получали, следуя общей последовательности синтеза, описанной для получения соединения примера 0001, за исключением того, что реакцию проводили в масштабе 0,8 ммоль, и состоящей из следующих общих методик: "Способ Symphony A: осуществление процесса набухания смолы", "Способ Symphony A: методика стандартного присоединения", "Способ Symphony A: методика присоединения к вторичному амину А", "Методика присоединения аминокислот по выбору", "Методика А присоединения хлоруксусной кислоты", "Способ А полного снятия защиты" и "Способ А циклизации". Модифицированную смолу хлортритила W использовали в этом синтезе.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. С18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 140 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97,4%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,07 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1363,7277

(M+2H).

Получение соединения примера 11271.



Соединение примера 11271 получали следующим образом. В сосуд объемом 1 драм добавляли соединение примера 11270 (40 мг, 0,015 ммоль) в воде (,5 мл). К этому добавляли t-BuOH (,5 мл) и 3-(2-(2-(2-азидозтокси)этокси)этокси)этокси)-2-фторпиридин (9,22 мг, 0,029 ммоль). Раствор перемешивали, а затем добавляли аскорбат натрия (3,78 мг, 0,019 ммоль) и раствор пентагидрата сульфата меди (II) (0,022 мл, 4,40 мкмоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при к.т. в течение 2 ч. Реакцию проверяли при помощи LC/MS и она была завершена. Неочищенную реакционную смесь вводили сразу в колонку для хроматографии с обращенной фазой.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: неочищенное вещество очищали методом препаративной ЖХ при следующих условиях: колонка: XSelect CSH Преп. C18, 5 мкм OBD, 19 мм×250 мм. Подвижная фаза А: 10:90 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 90:10 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; градиент: 20-65% В в течение 25 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 17,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93,0%.

Условие А проведения анализа LCMS: время удерживания=4,24 мин; ESI-HRMS(+) m/z: 1520,7970 (M+2H).

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условие анализа А:

колонка: Waters BEH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа В:

колонка: Waters BEH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа С:

колонка: Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода:0,05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил:0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа D:

Колонка: PHENOMENEX-LUNA 2,0×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: 90% вода - 10% метанол - 0,1% TFA; подвижная фаза В: 10% вода - 90% метанол - 0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин, затем выдерживание в течение 1-4 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа E:

колонка: XBridge Phenyl, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммо-

ния; градиент: 5-100% В в течение 15 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа F:

колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В в течение 30 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа G:

Колонка: Waters CSH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа H:

колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В в течение 18 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа I:

колонка: XSelectCSH C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа J:

колонка: Zorbax Bonus RP, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа K:

колонка: Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода:0,05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил:0,05% TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В в течение 3,0 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Общие методики промежуточных соединений примеров 1300A-1400L: Все манипуляции проводили в автоматическом режиме на синтезаторе пептидов Symphony X (Protein Technologies). Все методики выполняли в полипропиленовой пробирке объемом 10 мл, снабженной нижней фриттой. Пробирка соединяется с синтезатором пептидов Prelude как через нижнюю, так и через верхнюю часть пробирки. DMF и DCM могут быть добавлены через верхнюю часть пробирки, смыв вниз по сторонам которой происходит в равной мере. Остальные реагенты добавляют через нижнюю часть пробирки и пропускают через фритту для контакта со смолой. Все растворы удаляют через нижнюю часть пробирки. "Периодическое перемешивание" описывает краткий выброс газообразного N₂ через нижнюю фритту; выброс длится приблизительно 5 с и происходит каждые 30 с. Растворы хлорацетилхлорида в DMF использовали в течение 24 ч после приготовления. Растворы аминокислот, как правило, не используют позже трех недель после приготовления. Растворы HATU использовали в течение 5 суток после приготовления. DMF=диметилформамид; HATU=1-[бис-(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиний 3-оксидгексафторфосфат; DIPEA=диизопропилэтиламин; смола Rink=(2,4-диметоксифенил)(4-алкоксифенил)метанамин, где "4-алкокси" описывает положение и тип связывания с полистироловой смолой. Используемая смола представляет собой полимер Merrifield (полистирол) с линкером Rink (Fmoc-защищенным по азоту); 100-200 меш, 1% DVB, загрузка 0,56 ммоль/г. Обычно используемые аминокислоты перечислены ниже с указанными в круглых скобках защитными группами боковых цепей.

Fmoc-Ala-OH; Fmoc-Arg(Pbf)-OH; Fmoc-Asn(Trt)-OH; Fmoc-Asp(OtBu)-OH; Fmoc-Bzt-OH; Fmoc-Cys(Trt)-OH; Fmoc-Dab(Boc)-OH; Fmoc-Dap(Boc)-OH; Fmoc-Gln(Trt)-OH; Fmoc-Gly-OH; Fmoc-His(Trt)-OH; Fmoc-Hyp(tBu)-OH; Fmoc-Ile-OH; Fmoc-Leu-OH; Fmoc-Lys(Boc)-OH; Fmoc-Nle-OH; Fmoc-Met-OH; Fmoc-[N-Me]Ala-OH; Fmoc-[N-Me]Nle-OH; Fmoc-Phe-OH; Fmoc-Pra-OH; Fmoc-Pro-OH; Fmoc-Sar-OH; Fmoc-Ser(tBu)-OH; Fmoc-Thr(tBu)-OH; Fmoc-Trp(Boc)-OH; Fmoc-Tyr(tBu)-OH; Fmoc-Val-OH.

Для продуктов карбоксамида: в процедурах описан эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, причем масштаб определяли количеством линкера Rink, связанного со смолой. Это масштаб соответствует приблизительно 178 мг описанной выше смолы. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже "Методику двухэтапного присоединения". Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида", конкретизированной ниже.

Осуществление процесса набухания смолы.

В полипропиленовый сосуд для проведения твердофазной реакции объемом 10 мл добавляли смолу Merrifield:Rink resin (178 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания)

на 15 мин, после чего смола становилась жесткой и легкой для обработки.

Для С-концевых продуктов карбоновой кислоты.

В процедурах описан эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, причем масштаб определяли количеством линкера 2-хлортритила, связанного со смолой. Использовали коммерческую смолу Fmoc-Gly-2-хлортритила, обычно с загрузкой 0,92 экв./г. Это масштаб соответствовал приблизительно 109 мг описанной выше смоле Fmoc-Gly-2-хлортритила. Перед присоединением аминокислот все последовательности синтеза пептидов начинают с осуществления процесса набухания смолы, описанного ниже как "Осуществление процесса набухания смолы". Для присоединения аминокислот к N-концу первичного амина используют описанную ниже "Методику одноэтапного присоединения". Для присоединения аминокислот к N-концу вторичного амина используют описанную ниже "Методику двухэтапного присоединения". Присоединение хлорацетилхлорида к N-концу пептида описывают "Методикой присоединения хлорацетилхлорида", конкретизированной ниже.

Осуществление процесса набухания смолы.

В полипропиленовый сосуд для проведения твердофазной реакции объемом 10 мл добавляли смолу Merrifield:Rink (178 мг, 0,100 ммоль). Смолу трижды промывали (осуществляли процесс набухания) следующим образом: в реакционный сосуд добавляли DMF (2,0 мл), после чего смесь периодически перемешивали в течение 10 мин после чего сливали растворитель через фритту.

Методика одноэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.), затем уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей стадии.

Одноэтапное присоединение -(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-Ш-индол-3-ил)пропановой кислоты:

Присоединение выполняли, как описано выше, только использовали время перемешивания 30 мин.

Методика двухэтапного присоединения.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли аминокислоту (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.), затем HATU (0,2 М в DMF, 1,0 мл, 2 экв.) и в завершение DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 15 мин, а затем сливали реакционный раствор через фритту. Смолу дважды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,4 М в DMF, 1,0 мл, 4 экв.), затем уксусный ангидрид (2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 10 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную смолу использовали непосредственно на следующей

стадии.

Методика присоединения хлорацетилхлорида.

В реакционный сосуд, содержащий смолу из предыдущей стадии, добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли пиперидин:DMF (20:80 об./об., 2,0 мл). Смесь периодически перемешивали в течение 3 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно шесть раз промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 30 с, после чего сливали раствор через фритту. В реакционный сосуд добавляли DIPEA (0,4 М в DMF, 3,0 мл, 24 экв.), а затем хлорацетилхлорид (0,8 М в DMF, 1,5 мл, 13,2 экв.). Смесь периодически перемешивали в течение 30 мин, а затем сливали раствор через фритту. Смолу последовательно трижды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли DMF (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Смолу последовательно четырежды промывали следующим образом: для каждой промывки через верхнюю часть сосуда добавляли CH_2Cl_2 (2,0 мл) (не через нижнюю фритту) и периодически перемешивали полученную смесь в течение 90 с, после чего сливали раствор через фритту. Полученную в результате смолу помещали под струю N_2 на 15 мин, после чего смола становилась жесткой и легкой для обработки.

Способ полного снятия защиты.

"Раствор для снятия защиты" готовили объединением в стеклянном сосуде объемом 40 мл трифторуксусной кислоты (22 мл), фенола (1,325 г), воды (1,25 мл) и триизопропилсилана (0,5 мл). Смолу удаляли из реакционного сосуда и переносили в стеклянный сосуд объемом 4 мл. В сосуд добавляли "раствор для снятия защиты" (2,0 мл). Смесь энергично перемешивали в шейкере (1000 RPM в течение 1 мин, затем 500 RPM в течение 1,5 ч). Смесь фильтровали через шприцевой 0,2 мкм фильтр в пробирку 18×150 мм и экстрагировали твердые вещества второй частью "раствора для снятия защиты" (1,0 мл). Объединенные фильтраты в пробирке 18×150 мм разбавляли Et_2O (15 мл), после чего в осадок выпадало значительное количество белого твердого вещества. Смесь центрифугировали в течение 2 мин, затем раствор сливали. Твердые вещества суспендировали в Et_2O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 5 мин; и раствор сливали. В завершение твердые вещества суспендировали в Et_2O (20 мл); смесь центрифугировали в течение 5 мин; и раствор сливали.

Способ циклизации.

Твердые вещества растворяли в 20 мл MeCN:водн. 0,1 М NH_4OAc (1:1) и pH раствора осторожно доводили до 8,5-9,0 с применением водн. NaOH (1,0 М). Раствор оставляли отстаиваться без перемешивания (перемешивание не являлось необходимым) всю ночь (прибл. 18 ч). Добавляли 1 мл DMSO и реакционный раствор концентрировали в испарителе на центрифуге SpeedVac всю ночь с умеренным нагревом. Приблизительно 1 мл MeOH добавляли к остатку и полученный раствор очищали способом, описанным в отдельных примерах. В качестве альтернативного способа циклизации вещество, полученное из реакции в масштабе, 1 ммоль, переносили в ~20 мл MeOH, содержащего ~5 капель основания Хунига (pH ~10). Его оставляли отстаиваться при к.т. без перемешивания всю ночь. Растворители удаляли в вакууме и остаток очищали, как описано в отдельных примерах.

Общая методика образования триазола для соединений примеров 13051-13077, 13120-13128, 13141-13164 и 14121-14126.

К раствору (или в некоторых случаях к суспензии) алкиновых и азидных компонентов в 1:1 воде:tBuOH (~0,016 М) добавляли 1,3 экв. (в сравнении с пептидом) (R)-2-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олята натрия. Затем добавляли 0,2 экв. (в сравнении с пептидом) CuSO_4 (в виде 0,05 мг/мл водного раствора) и полученный раствор перемешивали при к.т. в течение ~18 ч. Смесь вводили сразу для проведения метода подготовительной HPLC, как описано в конкретных примерах.

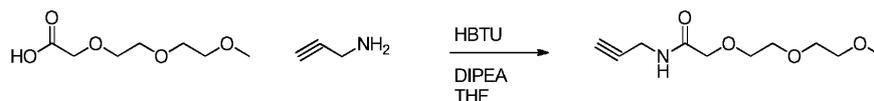
Общая методика образования триазола для соединений примеров 14051-14102: Смесь промежуточного соединения 1400J (48 мг, 0,023 ммоль), (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (17,64 мг, 0,028 ммоль), (R)-2-((S)-1,2-дигидроксиэтил)-4-гидрокси-5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-олята натрия (6,39 мг, 0,032 ммоль) и пентагидрата сульфата меди (II) (2,290 мг, 9,17 мкмоль) в трет-BuOH (459 мкл)/воде (459 мкл) перемешивали при к.т. всю ночь.

Получение смолы Fmoc-(S)-пропаргилглицин-2-хлортритила К раствору 2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)аминопент-4-иновой кислоты (0,671 г, 2,000 ммоль) в 3 мл DMF и 20 мл DCM добавляли DIPEA (1,397 мл, 8,00 ммоль). Полученный раствор добавляли к 2,0 г смолы хлортритилхлорида (1,2 экв./г) и полученную в результате смесь встряхивали в течение 2 ч при к.т. Растворители отфильтровывали и смолу экпировали 17:2:1 DCM/MeOH/DIPEA (встряхивали с 10 мл раствора в течение 15 мин, затем фильтровали). Это повторяли еще два раза. Смолу дважды промывали DCM, 4 раза DMF и 6 раз DCM (каждый цикл длился ~10 мин), а затем фильтровали (на воронке Бюхнера). Смолу сушили в

атмосфере N_2 с получением 2,2 смолы, предполагаемая загрузка 0,9 ммоль/г.

Получение 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамида.

Схема:

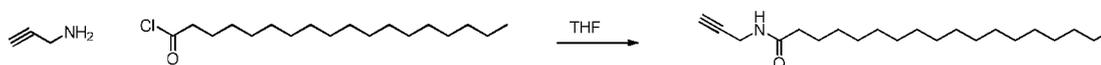


К раствору 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)уксусной кислоты (1,53 г, 8,59 ммоль) в THF (28,6 мл) добавляли проп-2-ин-1-амин (0,660 мл, 10,30 ммоль) и DIPEA (3,00 мл, 17,17 ммоль). Затем добавляли HBTU (3,91 г, 10,30 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. Через ~1,5 ч при помощи LC/MS наблюдали, что реакция продвигалась к завершению. Растворитель декантировали из белого осадка и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc, затем экстрагировали $NaHCO_3$ с удалением любой непрореагировавшей кислоты. Органический слой затем дважды экстрагировали 0,1 М HCl с удалением избытка основания. Органические экстракты затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали с силикагелем (40 г) и элюировали CH_2Cl_2 (60 мл), затем градиентом 25% ацетона/ CH_2Cl_2 в 600 мл, и в завершение удерживали с 25% ацетоном/ CH_2Cl_2 в 300 мл. Соответствующие фракции объединяли с получением 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамида (102,2 мг, 0,475 ммоль, выход 5,53%).

1H ЯМР (500 МГц, $CHCl_3$ -d) δ 7.41 (br. s., 1H), 4.11 (dd, $J=5.6, 2.6$ Гц, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74-3.67 (m, 6H), 3.63-3.60 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.23 (t, $J=2.5$ Гц, 1H).

Получение N-(проп-2-ин-1-ил)стеарамида.

Схема:

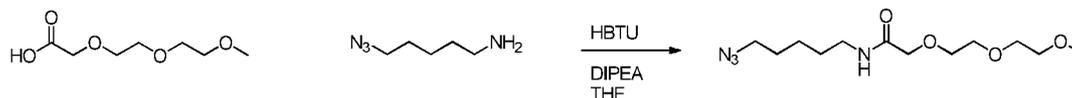


К раствору тетрадеканоилхлорида (200 мг, 0,810 ммоль) в тетрагидрофуране (2026 мкл) добавляли проп-2-ин-1-амин (208 мкл, 3,24 ммоль). После выходных требуемый продукт обнаружили методом LC/MS. Избыток растворителя удаляли в вакууме и добавляли воду. Значение pH доводили до ~10 1 М NaOH и смесь экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Методом хроматографии с градиентом EtOAc/гексана получали требуемое вещество.

1H ЯМР (500 МГц, $CHCl_3$ -d) δ 5.57 (br. s., 1H), 4.08 (dd, $J=5.3, 2.5$ Гц, 2H), 2.25 (t, $J=2.6$ Гц, 1H), 2.23-2.19 (m, 2H), 1.65 (m, 6H), 1.31 (m, 24H), 0.92-0.87 (m, 3H).

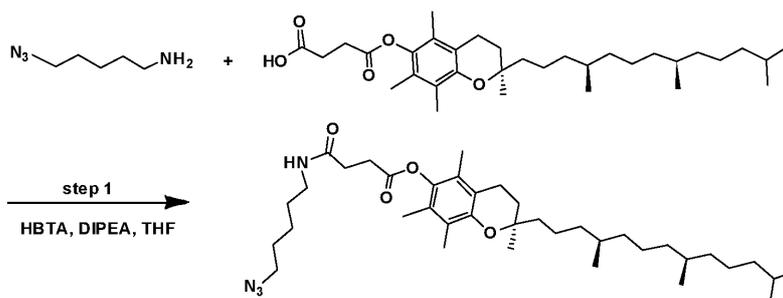
Получение N-(5-азидопентил)-2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)ацетамид.

Схема:



К раствору 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)уксусной кислоты (400 мг, 2,245 ммоль) в THF (7483 мкл) добавляли 5-азидопентан-1-амин (317 мг, 2,469 ммоль) и DIPEA (784 мкл, 4,49 ммоль). Затем добавляли HBTU (936 мг, 2,469 ммоль) и смесь перемешивали при к.т. Через ~1,5 ч при помощи LC/MS наблюдали, что реакция продвигалась к завершению. Растворитель декантировали из белого осадка и концентрировали в вакууме. Остаток переносили в EtOAc, затем экстрагировали $NaHCO_3$ с удалением любой непрореагировавшей кислоты. Органический слой затем дважды экстрагировали 0,1 М HCl с удалением избытка основания. Органические экстракты затем сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество использовали в таком виде для дальнейших химических реакций. LC/MS: $(M+H)^+=289,15$.

(R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноат



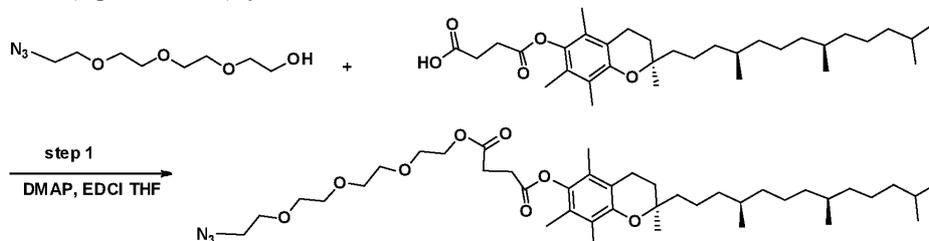
Стадия 1. Получение (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата.

Смесь 5-азидопентан-1-амина (0,320 г, 2,419 ммоль), сукцината витамина E (1,07 г, 2,016 ммоль),

DIPEA (0,704 мл, 4,03 ммоль) и HBTU (0,765 г, 2,016 ммоль) в THF (6,72 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-20% ацетона/CH₂Cl₂) с получением (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (1,29 г, 2,013 ммоль, выход 100%). Условие анализа D: время удерживания=4,87 мин; ESI-MS(+) m/z 641,4 (M + H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 3.26-3.15 (m, 4H), 2.95 (t, J=6.7 Гц, 2H), 2.62 (dt, J=12.8, 6.6 Гц, 4H), 2.13-2.06 (m, 3H), 1.99-1.96 (m, 3H), 1.84-1.81 (m, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.69-1.02 (m, 30H), 0.98-0.79 (m, 12H).

2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцинат

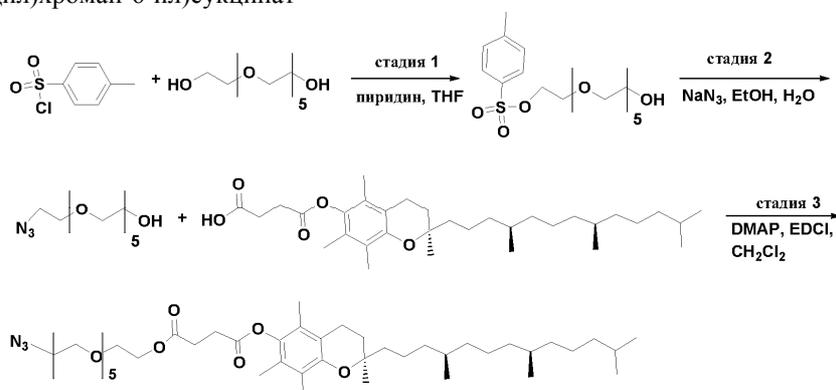


Стадия 1. Получение 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината.

Смесь 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этанола в трет-бутилметилом эфире (3,77 мл, 1,884 ммоль), сукцината витамина Е (1,0 г, 1,884 ммоль), DMAP (0,092 г, 0,754 ммоль) и EDCI (1,138 г, 5,93 ммоль) в CH₂Cl₂ (11,35 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-20% ацетона/CH₂Cl₂) с получением 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этил((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (1,37 г, 1,872 ммоль, выход 99%). Условие анализа D: время удерживания=5,18 мин; ESI-MS(+) m/z 732,5 (M + H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.31-4.21 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 12H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.95 (dd, J=7.5, 5.3 Гц, 2H), 2.78 (dd, J=7.4, 5.4 Гц, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Гц, 2H), 2.12-2.07 (m, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.66-1.03 (m, 24H), 0.94-0.83 (m, 12H).

17-Азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцинат



Стадия 1. Получение 17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил-4-метилбензолсульфоната.

3,6,9,12,15-Пентаоксагептадекан-1,17-диол (8 г, 28,3 ммоль) растворяли в THF (30 мл). К смеси добавляли пиридин (7,13 мл, 88 ммоль), а затем 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5,41 г, 28,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали ротационным испарением. Полученный в результате остаток растворяли в дихлорметане, дважды промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Объединенные водные слои снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды 1н. хлористоводородной кислотой и один раз солевым раствором. Органические вещества сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали досуха с получением 17-гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил 4-метилбензолсульфоната (5,10 г, 11,68 ммоль, выход 41,2%), который использовали в таком виде на следующей стадии. Условие анализа D: время удерживания=1,37 мин; ESI-MS(+) m/z 437,3 (M + H)⁺.

Стадия 2. Получение 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ола.

17-Гидрокси-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецил 4-метилбензолсульфонат (5,10 г, 11,68 ммоль) растворяли в EtOH (37,4 мл). К смеси добавляли азид натрия (2,97 г, 45,7 ммоль), а затем воду (1,498 мл). Смесь нагревали до температуры образования флегмы и удерживали с перемешиванием в течение 15 ч. Мутную реакцию смесь концентрировали ротационным испарением. Остаток обрабатывали водой.

Смесь экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды водным бикарбонатом натрия. Органические вещества сушили над $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали на Biotage (силикагель; 300 г; 0-9% D MeOH/дихлорметан в 2400 мл). Весь элюат собирали в 16×150 культуральные пробирки. Фракции основного пика, как определяли методом TLC (силикагель; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; йодная камера), выделяли и концентрировали досуха. Получали 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ол (3,08 г, 10,02 ммоль, выход 86%) в виде прозрачного бесцветного масла. Условие анализа D: время удерживания=1,19 мин; ESI-MS(+) m/z 330,2 (M + Na).

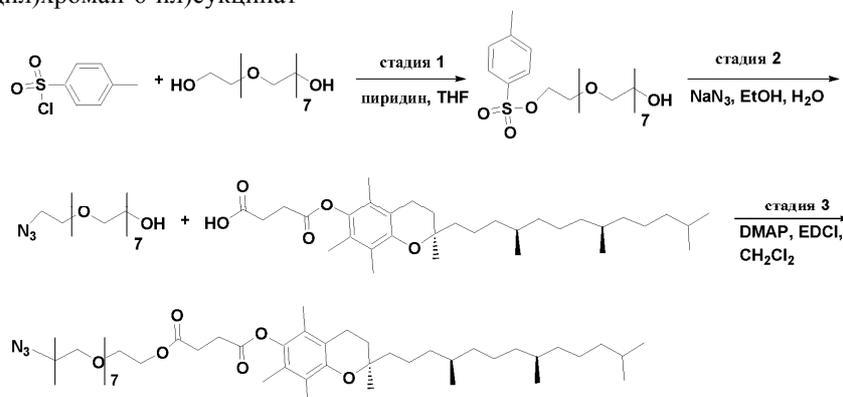
1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3.73-3.61 (m, 20H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.39 (t, J=4.9 Гц, 2H).

Стадия 3. Получение 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ола.

Смесь 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ола (0,579 г, 1,884 ммоль), сукцината витамина Е (1,0 г, 1,884 ммоль), DMAP (0,092 г, 0,754 ммоль) и EDCI (1,138 г, 5,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (11,35 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-40% ацетона/ CH_2Cl_2) с получением 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (1,20 г, 1,463 ммоль, выход 78%). Условие анализа D: время удерживания=5,50 мин; ESI-MS(+) m/z 842,6 (M + Na).

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 4.31-4.23 (m, 2H), 3.73-3.70 (m, 2H), 3.69-3.59 (m, 18H), 3.40-3.30 (m, 2H), 2.98-2.91 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Гц, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 4H), 1.48-1.01 (m, 20H), 0.94-0.83 (m, 12H).

23-Азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцинат



Стадия 1. Получение 23-гидрокси-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила 4-метилбензолсульфоната.

3,6,9,12,15,18,21-Гептаоксатрикозан-1,23-диол (5,5 г, 14,85 ммоль) растворяли в THF (30 мл). К смеси добавляли пиридин (3,73 мл, 46,2 ммоль), а затем 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (2,84 г, 14,88 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали ротационным испарением. Остаток растворяли в дихлорметане, дважды промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Объединенные водные слои снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды 1н. хлористоводородной кислотой и один раз соевым раствором. Органические вещества сушили $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали досуха с получением 23-гидрокси-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозил 4-метилбензолсульфоната (2,58 г, 4,92 ммоль, выход 33,1%) который использовали в таком виде на следующей стадии. Условие анализа D: время удерживания=1,41 мин; ESI-MS(+) m/z 525,3 (M + H)⁺.

Стадия 2. Получение 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ола 23-Гидрокси-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила 4-метилбензолсульфонат (2,58 г, 4,92 ммоль) растворяли в EtOH (15,76 мл). К смеси добавляли азид натрия (1,250 г, 19,23 ммоль), а затем водой (0,630 мл). Смесь нагревали до температуры образования флегмы и удерживали с перемешиванием в течение 15 ч. Мутную реакционную смесь концентрировали ротационным испарением. Остаток обрабатывали водой.

Вещество экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды водным бикарбонатом натрия. Органические вещества сушили $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали на Biotage (силикагель; 300 г; 0-10% MeOH/дихлорметан в 2400 мл). Весь элюат собирали в 16×150 культуральные пробирки. Фракции основного пика, как определяли методом TLC (силикагель; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; йодная камера), выделяли и концентрировали досуха. 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ол (1,55 г, 3,92 ммоль, выход 80%) получали в виде прозрачного бесцветного масла. Условие анализа D: время удерживания=1,18 мин; ESI-MS(+) m/z 396,3 (M + H)⁺.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3.75-3.60 (m, 28H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 2H).

Стадия 3. Получение 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-ола.

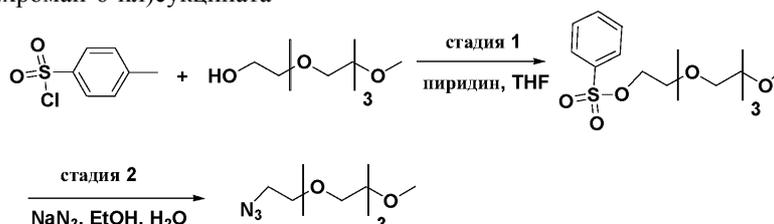
Смесь 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-ола (0,745 г, 1,884 ммоль), сукцината вита-

мина E (1,0 г, 1,884 ммоль), DMAP (0,092 г, 0,754 ммоль) и EDCI (1,138 г, 5,93 ммоль) в CH_2Cl_2 (11,35 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-50% ацетона/ CH_2Cl_2) с получением 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (0,77 г, 0,848 ммоль, выход 45,0%).

Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 908,9 (M + H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 4.30-4.23 (m, 2H), 3.77-3.56 (m, 28H), 3.42-3.35 (m, 2H), 2.96 (dd, J=7.5, 5.3 Гц, 2H), 2.84-2.73 (m, 2H), 2.64 (t, J=6.8 Гц, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (d, J=17.1 Гц, 6H), 1.83 (dq, J=18.4, 6.7 Гц, 2H), 1.64-1.04 (m, 24H), 0.97-0.79 (m, 12H).

23-Азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината



Стадия 1. Получение 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ила 4-метилбензолсульфоната.

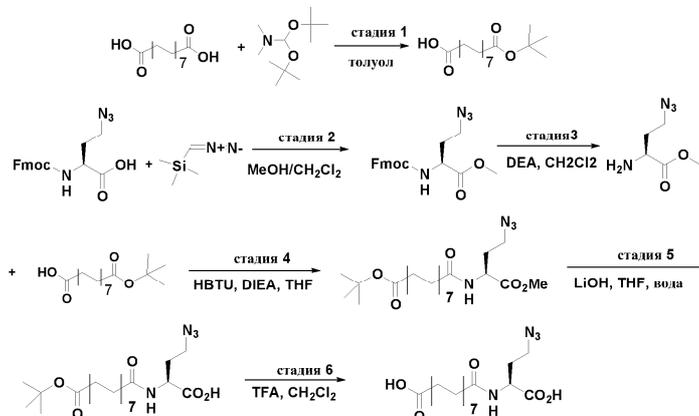
2,5,8,11-Тetraоксатридекан-13-ол (5,0 г, 24,01 ммоль) растворяли в THF (20,01 мл). К смеси добавляли пиридин (5,83 мл, 72,0 ммоль), а затем 4-метилбензол-1-сульфонилхлорид (5,49 г, 28,8 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь концентрировали ротационным испарением. Остаток растворяли в дихлорметане. Вещество дважды промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия. Объединенные водные слои снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды 1н. хлористоводородной кислотой и один раз соевым раствором. Органические вещества сушили MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали досуха с получением 2,5,8,11-тетраоксатридекан-13-ила 4-метилбензолсульфоната (4,12 г, 11,37 ммоль, выход 47,3%), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2. Получение 13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридекана.

2,5,8,11-Тetraоксатридекан-13-ил 4-метилбензолсульфонат (4,12 г, 11,37 ммоль) растворяли в EtOH (18,22 мл). К смеси добавляли азид натрия (1,478 г, 22,73 ммоль), а затем воду (0,729 мл). Смесь нагревали до температуры образования флегмы и удерживали с перемешиванием в течение 15 ч. Мутную реакционную смесь концентрировали ротационным испарением. Остаток обрабатывали водой. Вещество экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические вещества промывали дважды водным бикарбонатом натрия. Органические вещества сушили MgSO_4 , фильтровали и затем концентрировали досуха. Остаток очищали на Biotage (силикагель; 300 г; 0-9% D MeOH/дихлорметаном в 2400 мл). Весь элюат собирали в 16×150 культуральные пробирки. Фракции основного пика, как определяли методом TLC (силикагель; 5% MeOH- CH_2Cl_2 ; йодная камера) выделяли и концентрировали досуха. 13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридекан (1,17 г, 5,02 ммоль, выход 44,1%) получали в виде прозрачного бесцветного масла. $[\text{M}+\text{H}]^+$ при m/z 234 и аддукт натрия $[\text{M}+\text{Na}]^+$ при m/z 256.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 3.74-3.60 (m, 12H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 5H).

(S)-16-((3-азидо-1-карбокситропил)амино)-16-оксогексадекановая кислота



Стадия 1. Получение 16-(трет-бутоксидо)-16-оксогексадекановой кислоты.

Гексадекандиоевую кислоту (4,5 г, 15,71 ммоль) суспендировали в толуоле (28,1 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. 1,1-ди-трет-бутоксидо-N,N-диметилметанамин (10,10 мл, 42,1 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ (75

мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH_2Cl_2 (25 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Полученное вещество суспендировали в CH_2Cl_2 (6 мл), охлаждали при помощи льда в течение 10 мин и фильтровали. Растворитель удаляли в вакууме для удаления неочищенного продукта, который очищали методом флеш-хроматографии (силикагель, EtOAc/гексан) с получением 16-(трет-бутокси)-16-оксогексадекановой кислоты (2,56 г, 7,47 ммоль, выход 47,6%). Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 269,3 [M - OC(CH₃)₃].

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.33-2.18 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 4H), 1.50-1.43 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 20H).

Стадия 2. Получение (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата.

К смеси (2S)-N-Fmoc-4-азидобутановой кислоты (1,0 г, 2,73 ммоль) в MeOH (4,21 мл)/CH₂Cl₂ (12,64 мл) добавляли (триметилсилил)диазометан в диэтиловом эфире (2,047 мл, 4,09 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7.81 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.47-7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.35-4.17 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H).

Стадия 3. Получение (S)-метил-4-азидо-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата.

Смесь (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата (1,038 г, 2,73 ммоль) и диэтиламина (4,0 мл, 38,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали исчезновение и. в. и образование продукта вместе со связанными пиками Fmoc. Концентрировали и полученный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 3.85-3.69 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-16-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-16-оксогексадеканоата.

Смесь (S)-метил-2-амино-4-азидобутаноата (0,432 г, 2,73 ммоль), 16-(трет-бутокси)-16-оксогексадекановой кислоты (0,935 г, 2,73 ммоль), DIPEA (1,907 мл, 10,92 ммоль) и HBTU (1,035 г, 2,73 ммоль) в THF (27,3 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-10% ацетона/CH₂Cl₂) с получением (S)-трет-бутил-16-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-16-оксогексадеканоата (1,3 г, 2,69 ммоль, выход 99%). Условие анализа D: время удерживания=2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 483,3 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение (S)-4-азидо-2-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)бутановой кислоты.

(S)-трет-бутил-16-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-16-оксогексадеканоат (1,3 г, 2,69 ммоль) растворяли в THF (13,47 мл), а затем добавляли LiOH (0,323 г, 13,47 ммоль) и воду (13,47 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь досуха. Полученную (S)-4-азидо-2-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)бутановую кислоту использовали в таком виде на следующей стадии.

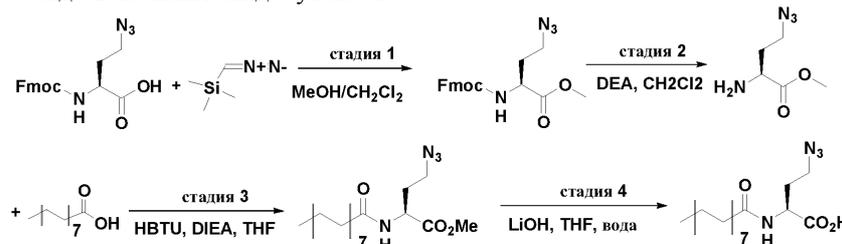
Условие анализа D: время удерживания=2,56 мин; ESI-MS(+) m/z 469,4 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение (S)-16-((3-азидо-1-карбоксыпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты.

Смесь (S)-4-азидо-2-(16-(трет-бутокси)-16-оксогексадеканамидо)бутановой кислоты (1261 мг, 2,69 ммоль) и TFA (3 мл, 38,9 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин и останавливали при 12 мин) с получением (S)-16-((3-азидо-1-карбоксыпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (326 мг, 0,790 ммоль, выход 29,4%). Условие анализа D: время удерживания=2,30 мин; ESI-MS(+) m/z 413,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.52 (dd, J=9.3, 4.7 Гц, 1H), 3.53-3.35 (m, 2H), 2.34-2.21 (m, 4H), 2.19-2.07 (m, 1H), 1.99-1.84 (m, 1H), 1.63 (d квинт. J=14.1, 7.1 Гц, 4H), 1.48-1.17 (m, 20H).

(S)-метил-4-азидо-2-пальмитамидобутаноат



Стадия 1. Получение (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата.

К смеси (2S)-N-Fmoc-4-азидобутановой кислоты (1,0 г, 2,73 ммоль) в MeOH (4,21 мл)/CH₂Cl₂ (12,64 мл) добавляли (триметилсилил)диазометан в диэтиловом эфире (2,047 мл, 4,09 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (S)-метил-

2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.81 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.47-7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.35-4.17 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H).

Стадия 2. Получение (S)-метил-4-азидо-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата.

Смесь (S)-метил-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата (1,038 г, 2,73 ммоль) и диэтиламина (4,0 мл, 38,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали исчезновение и. в. и образование продукта вместе со связанным пиками Fmoc. Концентрировали и полученный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 3.85-3.69 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H).

Стадия 3. Получение (S)-метил-4-азидо-2-пальмитамидобутаноата.

Смесь (S)-метил-2-амино-4-азидобутаноата, TFA (544 мг, 2,00 ммоль), пальмитиновой кислоты (513 мг, 2,000 ммоль), DIPEA (1397 мкл, 8,00 ммоль) и HBTU (758 мг, 2,000 ммоль) в THF (6667 мкл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-85% EtOAc/гексана) с получением (S)-метил-4-азидо-2-пальмитамидобутаноата (477 мг, 1,203 ммоль, выход 60,1%). Условие анализа D: время удерживания=2,75 мин; ESI-MS(+) m/z 397,3 (M+H) $^+$.

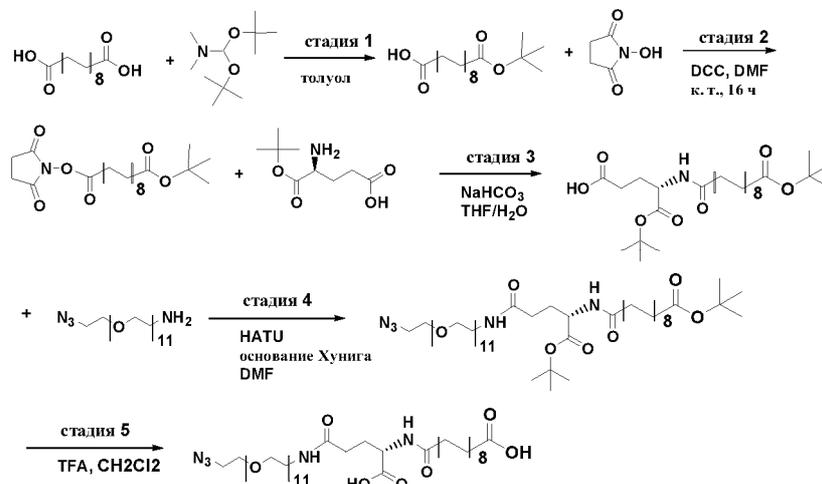
^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 4.53 (dd, J=9.2, 5.0 Гц, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51-3.35 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 2H), 1.41-1.28 (m, 24H), 0.94-0.84 (m, 3H).

Стадия 4. Получение (S)-метил-4-азидо-2-пальмитамидобутаноата.

(S)-Метил-4-азидо-2-пальмитамидобутаноат (477 мг, 1,203 ммоль) растворяли в THF (6014 мкл), а затем добавляли LiOH (144 мг, 6,01 ммоль) и воду (6014 мкл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Концентрировали реакционную смесь досуха. Разбавляли остаток водой и добавляли 1н. HCl для подкисления. Экстрагировали CH_2C_2 (x 3). Органический слой собирали, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (440 мг, 1,150 ммоль, выход 96%). Условие анализа D: время удерживания=2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 383,3 (M+H) $^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 4.56-4.47 (m, 1H), 3.52-3.34 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.14 (dddd, J=14.3, 7.8, 6.9, 4.9 Гц, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 2H), 1.49-1.12 (m, 24H), 1.01-0.80 (m, 3H).

(S)-1-азидо-40-кабокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-диазонапентаконтан-59-оевая кислота



Стадия 1. Получение 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты.

Октадекановую кислоту (7,5 г, 23,85 ммоль) суспендировали в толуоле (42,6 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамина (15,33 мл, 63,9 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в CH_2C_2 /EtOAc (110 мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH_2C_2 (40 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (и. в., 0-25% ацетона/ CH_2C_2) с получением 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты (3,95 г, 10,66 ммоль, выход 44,7%).

Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 297,3 [M -OC(CH $_3$) $_3$].

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 2.29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 24H).

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата.

DCC (5,11 мл, 5,11 ммоль) добавляли к раствору 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты

(1,72 г, 4,64 ммоль) и 1-гидроксипирролидин-2,5-диона (0,588 г, 5,11 ммоль) в DMF (48 мл). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3. Получение (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.

К смеси добавляли воду (5,80 мл) (S)-4-амино-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту (1,038 г, 5,11 ммоль), 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоат (2,171 г, 4,64 ммоль), бикарбонат натрия (0,468 г, 5,57 ммоль) в THF (17,41 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Весь THF удаляли, добавляли HCl (6,04 мл, 6,04 ммоль) и значение pH доводили до 2-3 при 0 C. Полученную в результате суспензию экстрагировали CH₂Cl₂ (x3), Органический слой концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (ацетон/CH₂Cl₂ 0-25%) с получением (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (2,29 г, 4,12 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. Условие анализа D: время удерживания=2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 555,6 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.32 (dd, J=9.0, 5.3 Гц, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 5H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 18H), 1.44-1.26 (m, 24H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-1-азидо-40-(трет-бутоксикарбонил)-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оата.

К раствору (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (438 мг, 0,789 ммоль) в DMF (1593 мкл) добавляли основание Хунига (275 мкл, 1,577 ммоль) и HATU (400 мг, 1,051 ммоль). Затем добавляли 35-азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаоксапентаконтан-1-амин (300 мг, 0,526 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. Смесь перемешивали всю ночь.

Смесь выливали в воду и экстрагировали 3 раза CH₂Cl₂. Объединенные органически экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил-1-азидо-40-(трет-бутоксикарбонил)-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оата, который использовали в таком виде на следующей стадии. Условие анализа D: время удерживания=2,84 мин; ESI-MS(+) m/z 1109,1 (M+H)⁺.

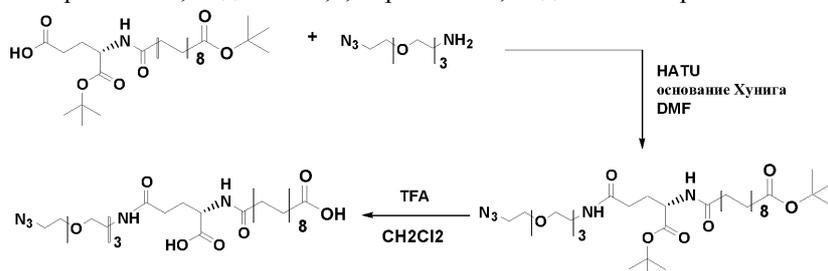
Стадия 5. Получение (S)-1-азидо-40-карбоксо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оовой кислоты.

Смесь (S)-трет-бутил-1-азидо-40-(трет-бутоксикарбонил)-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оата (280 мг, 0,253 ммоль) и TFA (3 мл, 38,9 ммоль) в DCM (3,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA).

Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин и останавливали при 12 мин) с получением (S)-1-азидо-40-карбоксо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оовой кислоты (124 мг, 0,124 ммоль, выход 49,3%). Условие анализа D: время удерживания=2,43 мин; ESI-MS(+) m/z 996,9 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.44-4.35 (m, 1H), 3.84-3.27 (m, 48H), 2.39-2.11 (m, 7H), 2.04-1.87 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 4H), 1.44-1.18 (m, 24H).

(S)-1-азидо-16-карбоксо-13,18-диоксо-3,6,9-триокса-12,17-дiazапентаконтан-35-ооая кислота

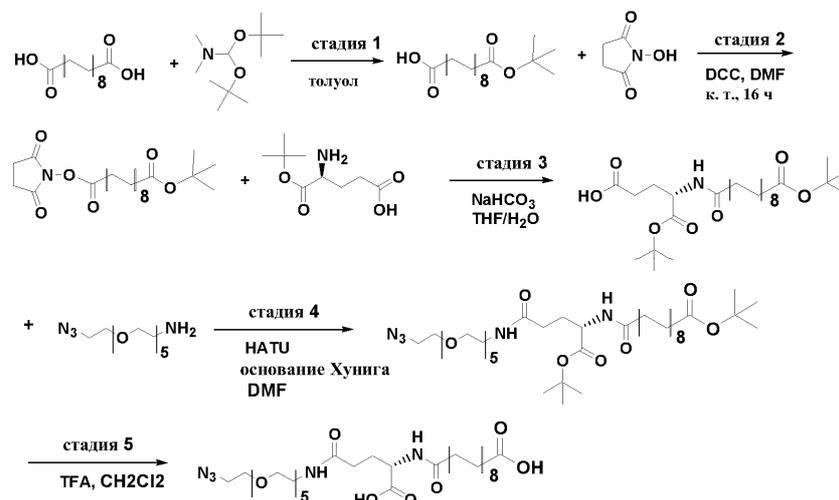


Стадия 1. К раствору 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этанамин (113 мг, 0,517 ммоль) в DMF (4498 мкл) добавляли основание Хунига (314 мкл, 1,799 ммоль), затем (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (250 мг, 0,450 ммоль). Затем добавляли HATU (342 мг, 0,900 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. При помощи LC/MS наблюдали превращение в требуемый m/z. DMF удаляли под высоким вакуумом, затем остаток использовали с силикагелем (40 г) и элюировали DCM (100 мл), затем с градиентом до 75% DCM/ацетон над 540 мл и в завершение удерживали при 75% DCM/ацетона в 150 мл. Требуемые фракции объединяли. Вещество переносили на следующую стадию в таком виде.

Стадия 2. К раствору (S)-трет-бутил-1-азидо-16-(трет-бутоксикарбонил)-13,18-диоксо-3,6,9-триокса-12,17-дiazапентаконтан-35-оата (414,0 мг, 0,548 ммоль) в DCM (5476 мкл) добавляли TFA

(1266 мкл, 16,43 ммоль). При помощи LC/MS наблюдали медленную реакцию, поэтому добавляли еще 14 экв. TFA и смесь далее перемешивали. Еще через ~6 ч при помощи LC/MS отмечали практически полное завершение реакции. Растворители удаляли в вакууме. Смесь переносили в основание Хунига/MeOH (~1%). Реакционную смесь очищали методом преп. HPLC за 5 введений: (30×100 мм HPLC Luna Axia C18 50-100% A:B в течение 10 мин, 5 мин при 100%B (A представляет собой 90:10:0,1 воды:MeOH:TFA; B представляет собой 90:10:0,1 MeOH:воды:TFA)). Требуемые фракции объединяли и концентрировали с получением (S)-1-азидо-16-карбокси-13,18-диоксо-3,6,9-триокса-12,17-диазапентаэтриаконтан-35-оевой кислоты (112,4 мг, 0,124 ммоль, выход 22,64%). LC/MS: (M+H)⁺=644,45.

(S)-1-азидо-22-карбокси-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагентетраоктан-41-оевая кислота



Стадия 1. Получение 18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадекановой кислоты.

Октадекандиоиевую кислоту (7,5 г, 23,85 ммоль) суспендировали в толуоле (42,6 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. По каплям добавляли 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамин (15,33 мл, 63,9 ммоль) в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в CH₂C₂/EtOAc (110 мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH₂C₂ (40 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (силикагель, 0-25% ацетона/CH₂C₂) с получением 18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадекановой кислоты (3,95 г, 10,66 ммоль, выход 44,7%). Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 297,3 [M - OC(CH₃)₃].

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 24H).

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата.

DCC (5,11 мл, 5,11 ммоль) добавляли к раствору 18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадекановой кислоты (1,72 г, 4,64 ммоль) и 1-гидрокси-пирролидин-2,5-диона (0,588 г, 5,11 ммоль) в DMF (48 мл). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3. Получение (S)-5-(трет-бутоксид)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.

Воду (5,80 мл) добавляли к смеси (S)-4-амино-5-(трет-бутоксид)-5-оксопентановой кислоты (1,038 г, 5,11 ммоль), 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата (2,171 г, 4,64 ммоль), бикарбоната натрия (0,468 г, 5,57 ммоль) в THF (17,41 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Весь THF удаляли, добавляли HCl (6,04 мл, 6,04 ммоль) и значение pH доводили до 2-3 при 0°C. Полученную в результате суспензию экстрагировали CH₂C₂ (x3). Органический слой концентрировали. Полученный неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (ацетон/CH₂C₂ 0-25%) с получением (S)-5-(трет-бутоксид)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (2,29 г, 4,12 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества. Условие анализа D: время удерживания=2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 555,6 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.32 (dd, J=9.0, 5.3 Гц, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 5H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.78-1.53 (m, 2H), 1.53-1.44 (m, 18H), 1.44-1.26 (m, 24H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-1-азидо-22-(трет-бутоксикарбонил)-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагентетраоктан-41-оата.

К раствору (S)-5-(трет-бутоксид)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (225 мг, 0,405 ммоль) в DMF (4048 мкл) добавляли основание Хунига (212 мкл, 1,214 ммоль) и HATU (308 мг, 0,810 ммоль). Затем добавляли 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадекан-1-амин, HCl

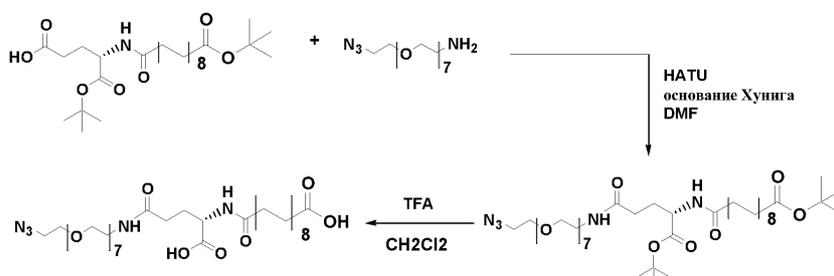
(139 мг, 0,405 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (220 г, силикагель, 10-60% ацетона/ CH_2C_2) с получением (S)-трет-бутил-1-азидо-22-(трет-бутоксикарбонил)-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагептатетраоктан-41-оата (330 мг, 0,391 ммоль, выход 97%). Условие анализа D: время удерживания=2,88 мин; ESI-MS(+) m/z 844,7 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.30-4.23 (m, 1H), 3.74-3.60 (m, 18H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 4H), 2.34-2.28 (m, 2H), 2.28-2.19 (m, 4H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.69-1.53 (m, 4H), 1.52-1.44 (m, 18H), 1.41-1.27 (m, 24H).

Стадия 5. Получение (S)-1-азидо-22-карбоксо-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагептатетраоктан-41-оевой кислоты.

Смесь (S)-трет-бутил-1-азидо-22-(трет-бутоксикарбонил)-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагептатетраоктан-41-оата (330 мг, 0,391 ммоль) и TFA (0,422 мл, 5,47 ммоль) в DCM (3,0 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×150 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин и оставляли при 13 мин) с получением (S)-1-азидо-22-карбоксо-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагептатетраоктан-41-оевой кислоты (101 мг, 0,138 ммоль, выход 35,3%). Условие анализа D: время удерживания=2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 732,5 (M+H)⁺.

(S)-1-азидо-28-карбоксо-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраоктан-47-оевая кислота

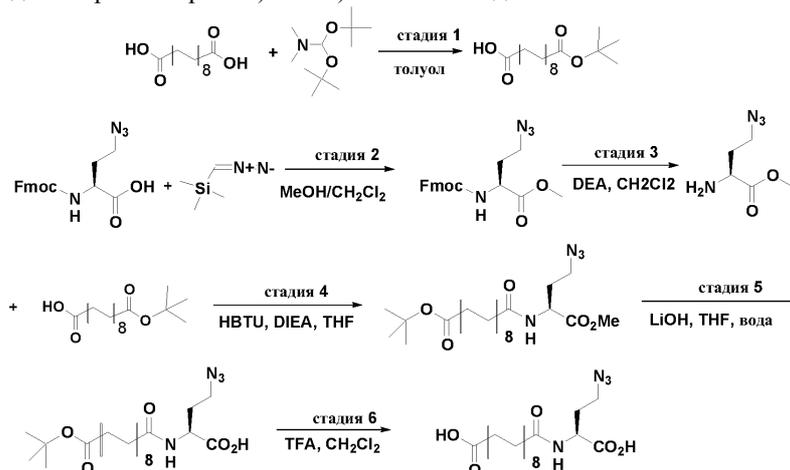


Стадия 1. К раствору 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозан-1-амин (204 мг, 0,517 ммоль) в DMF (4498 мкл) добавляли основание Хунига (314 мкл, 1,799 ммоль), затем (S)-5-(трет-бутоксо)-4-(18-(трет-бутоксо)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (250 мг, 0,450 ммоль). Затем добавляли HATU (342 мг, 0,900 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. При помощи LC/MS наблюдали превращение в требуемый m/z. DMF удаляли под высоким вакуумом, затем остаток использовали с силикагелем (40 г) и элюировали DCM (90 мл), затем градиентом до 75% DCM/ацетона над 540 мл и в завершение удерживали при 75% DCM/ацетона в 150 мл. Требуемые фракции объединяли с получением (S)-трет-бутил-1-азидо-28-(трет-бутоксикарбонил)-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраоктан-47-оата (394,2 мг, 0,423 ммоль, выход 94%).

Стадия 2. К раствору (S)-трет-бутил-1-азидо-28-(трет-бутоксикарбонил)-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраоктан-47-оата (394,2 мг, 0,423 ммоль) в DCM (4229 мкл) добавляли TFA (456 мкл, 5,92 ммоль). При помощи LC/MS отмечали медленную реакцию, поэтому добавляли еще 14 экв. TFA и смесь далее перемешивали. Еще через ~6 ч при помощи LC/MS отмечали практически полное завершение реакции. Растворители удаляли в вакууме. Смесь переносили в MeOH. Реакционную смесь очищали методом преп. HPLC за 7 введений: (30×100 мм HPLC Luna Axia C18 50-100% A:B в течение 10 мин, 5 мин при 100%B (A представляет собой 90:10:0,1 воды:MeOH:TFA; B представляет собой 90:10:0,1 MeOH:воды:TFA)). Соответствующие фракции подвергали Speedvac. Выделяли (S)-1-азидо-28-карбоксо-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраоктан-47-оевую кислоту (121,0 мг, 0,148 ммоль, выход 34,9%). LC/MS: (M+H)⁺=820,60.

¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.30 (d, J=6A Гц, 1H), 7.04 (t, J=5.2 Гц, 1H), 4.51 (q, J=6.2 Гц, 1H), 3.72-3.64 (m, 27H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.56-3.49 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 3H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.36 (t, J=7.4 Гц, 2H), 2.26 (t, J=7.6 Гц, 2H), 2.19-2.08 (m, 2H), 1.65 (квинт. J=7.4 Гц, 4H), 1.39-1.24 (m, 25H).

(S)-18-((3-азидо-1-карбокситропил)амино)-18-оксооктадекановая кислота



Стадия 1. Получение 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты.

Октадекандиоевую кислоту (7,5 г, 23,85 ммоль) суспендировали в толуоле (42,6 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. По каплям добавляли 1,1-ди-трет-бутоксидо-N,N-диметилметанамин (15,33 мл, 63,9 ммоль) в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в CH₂Cl₂/EtOAc (110 мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH₂Cl₂ (40 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (300 г, силикагель, сначала 100% CH₂Cl₂ 1000 мл и затем 0-25% ацетон/CH₂Cl₂, 2000 мл) с получением 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты (3,82 г, 10,31 ммоль, выход 43,2%).

Условие анализа D: время удерживания=2,85 мин; ESI-MS(+) m/z 297,3 [M-OC(CH₃)₃].

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.22 (t, J=7.3 Гц, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (m, 24H).

Стадия 2. Получение (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата.

К смеси (2S)-N-Fmoc-4-азидобутановой кислоты (1,0 г, 2,73 ммоль) в MeOH (4,21 мл)/CH₂Cl₂ (12,64 мл) добавляли (триметилсилил)диазометан в диэтиловом эфире (2,047 мл, 4,09 ммоль). Полученную в результате смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7.81 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.47-7.22 (m, 4H), 4.41 (d, J=6.7 Гц, 2H), 4.35-4.17 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 3H), 3.49-3.34 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 1H).

Стадия 3. Получение (S)-метил-4-азидо-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)бутаноата.

Смесь (S)-метил-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-азидобутаноата (1,038 г, 2,73 ммоль) и диэтиламина (4,0 мл, 38,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. При помощи LCMS наблюдали исчезновение и. в. и образование продукта вместе со связанными пиками Fmoc. Концентрировали и полученный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 3.85-3.69 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-18-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-18-оксооктадекананоата.

Смесь (S)-метил-2-амино-4-азидобутаноата (0,432 г, 2,73 ммоль), 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты (1,012 г, 2,73 ммоль), DIPEA (1,907 мл, 10,92 ммоль) и HBTU (1,035 г, 2,73 ммоль) в THF (27,3 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-10% ацетона/CH₂Cl₂) с получением (S)-трет-бутил-18-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-18-оксооктадекананоата (1,37 г, 2,68 ммоль, выход 98%). Условие анализа D: время удерживания=2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 533,3 (M+Na)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.54 (dd, J=9.2, 5.0 Гц, 1H), 3.78-3.70 (m, 3H), 3.49-3.37 (m, 2H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.68-1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.31 (br. s., 24H).

Стадия 5. Получение (S)-4-азидо-2-((18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты.

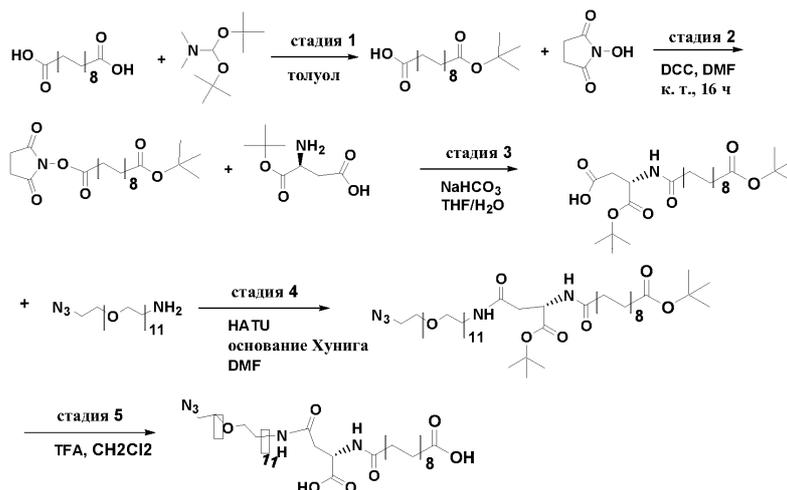
(S)-трет-бутил-18-((4-азидо-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-18-оксооктадекананоат (1,37 г, 2,68 ммоль) растворяли в THF (13,41 мл), а затем добавляли гидроксид лития (0,321 г, 13,41 ммоль) и воду (13,41 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Концентрировали реакционную смесь досуха. Полученную (S)-4-азидо-2-((18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадеканамидо)бутановую кислоту использовали в таком виде на следующей стадии. Условие анализа D: время удерживания=2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 497,4 (M+H)⁺.

Стадия 6. Получение (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты.

Смесь (S)-4-азидо-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты (1,332 г, 2,68 ммоль) и TFA (2,89 мл, 37,5 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30x100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин и останавливали при 12 мин) с получением (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (451 мг, 1,024 ммоль, выход 38,2%). Условие анализа D: время удерживания=2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 441,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.51 (dd, J=9.4, 4.8 Гц, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 2.37-2.22 (m, 4H), 2.19-2.08 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 4H), 1.40-1.22 (m, 24H).

(S)-1-азидо-39-карбокси-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оевая кислота



Стадия 1. Получение 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты.

Октадекандиоиевую кислоту (7,5 г, 23,85 ммоль) суспендировали в толуоле (42,6 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. По каплям добавляли 1,1-ди-трет-бутокси-N,N-диметилметанамин (15,33 мл, 63,9 ммоль) в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в CH₂Cl₂/EtOAc (110 мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH₂Cl₂ (40 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (силикагель, 0-25% ацетона/CH₂Cl₂) с получением 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты (3,95 г, 10,66 ммоль, выход 44,7%). Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 297,3 [M - OC(CH₃)₃].

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 24H).

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата.

DCC (5,11 мл, 5,11 ммоль) добавляли к раствору 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты (1,72 г, 4,64 ммоль) и 1-гидрокси-пирролидин-2,5-диола (0,588 г, 5,11 ммоль) в DMF (48 мл). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3. Получение (S)-4-(трет-бутокси)-3-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-4-оксобутановой кислоты.

Воду (6,74 мл) добавляли к смеси (S)-3-амино-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановой кислоты (1,122 г, 5,93 ммоль), 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата (2,52 г, 5,39 ммоль), бикарбоната натрия (0,543 г, 6,47 ммоль) в THF (20,21 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Весь THF удаляли, добавляли HCl (7,01 мл, 7,01 ммоль) и значение pH доводили до 2-3 при 0°C. Полученную в результате суспензию экстрагировали CH₂Cl₂ (x3). Органический слой концентрировали. Полученный продукт использовали в таком виде. Условие анализа D: время удерживания=2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 542,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.64 (t, J=6.1 Гц, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.53-1.39 (m, 18H), 1.39-1.26 (m, 24H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-1-азидо-39-(трет-бутоксикарбонил)-3,7,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оата.

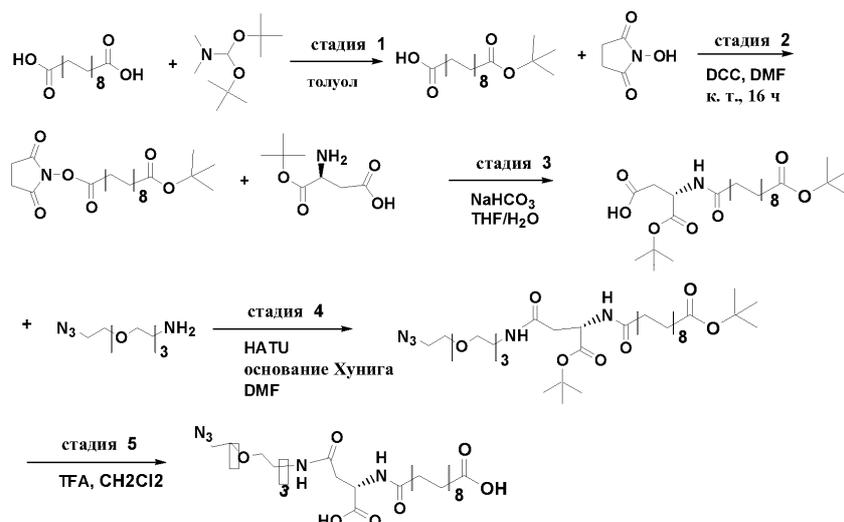
К раствору (S)-4-(трет-бутокси)-3-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-4-оксобутановой кислоты (200 мг, 0,369 ммоль) в DMF (3692 мкл) добавляли основание Хунига (193 мкл, 1,108 ммоль) и HATU (281 мг, 0,738 ммоль). Затем добавляли 35-азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-

ундекаоксапентатриаконтан-1-амин (211 мг, 0,369 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный продукт использовали в таком виде. Условие анализа D: время удерживания=2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 1194,7 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение (S)-1-азидо-39-карбоксо-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оевой кислоты.

Смесь (S)-трет-бутил-1-азидо-39-(трет-бутоксикарбонил)-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оата (404 мг, 0,369 ммоль) и TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×150 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 12 мин и останавливали при 13 мин) с получением (S)-1-азидо-39-карбоксо-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оевой кислоты (128 мг, 0,130 ммоль, выход 35,3%) (выход за 4 стадии). Условие анализа D: время удерживания=2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 982,5 (M+H)⁺.

(S)-1-азидо-15-карбоксо-13,17-диоксо-3,6,9-триокса-12,16-дiazатетра триаконтан-34-оевая кислота



Стадия 1. Получение 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты.

Октадекандиоиевую кислоту (7,5 г, 23,85 ммоль) суспендировали в толуоле (42,6 мл) и смесь нагревали до температуры образования флегмы. По каплям добавляли 1,1-ди-трет-бутоксид-N,N-диметилметанамин (15,33 мл, 63,9 ммоль) в течение 30 мин. Смесь нагревали с обратным холодильником всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме при 50°C и неочищенное вещество суспендировали в CH₂Cl₂/EtOAc (110 мл, 1:1) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли фильтрацией и промывали CH₂Cl₂ (40 мл). Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флеш-хроматографии (силикагель, 0-25% ацетона/CH₂Cl₂) с получением 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты (3,95 г, 10,66 ммоль, выход 44,7%). Условие анализа D: время удерживания=5,04 мин; ESI-MS(+) m/z 297,3 [M - OC(CH₃)₃].

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 2.29 (t, J=7.5 Гц, 2H), 2.22 (t, J=7.4 Гц, 2H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50-1.42 (m, 9H), 1.40-1.25 (m, 24H).

Стадия 2. Получение 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата.

DCC (5,11 мл, 5,11 ммоль) добавляли к раствору 18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадекановой кислоты (1,72 г, 4,64 ммоль) и 1-гидроксипирролидин-2,5-диола (0,588 г, 5,11 ммоль) в DMF (48 мл). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь фильтровали и концентрировали с получением 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3. Получение (S)-4-(трет-бутоксидо)-3-(18-(трет-бутоксидо)-18-оксооктадеканамидо)-4-оксобутановой кислоты.

Воду (6,74 мл) добавляли к смеси (S)-3-амино-4-(трет-бутоксидо)-4-оксобутановой кислоты (1,122 г, 5,93 ммоль), 1-трет-бутил-18-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)октадекандиоата (2,52 г, 5,39 ммоль), бикарбоната натрия (0,543 г, 6,47 ммоль) в THF (20,21 мл). Полученный прозрачный раствор перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Весь THF удаляли, добавляли HCl (7,01 мл, 7,01 ммоль) и значение pH доводили до 2-3 при 0°C. Полученную в результате суспензию экстрагировали CH₂Cl₂ (x3), Органический слой концентрировали. Полученный продукт использовали в таком виде. Условие анализа D: время удерживания=2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 542,3 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 4.64 (t, J=6.1 Гц, 1H), 2.83-2.67 (m, 2H), 2.29-2.18 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.53-1.39 (m, 18H), 1.39-1.26 (m, 24H).

Стадия 4. Получение (S)-трет-бутил-1-азидо-15-(трет-бутоксикарбонил)-13,17-диоксо-3,6,9-

триокса-12,16-диазатетрапентаконтан-34-оата

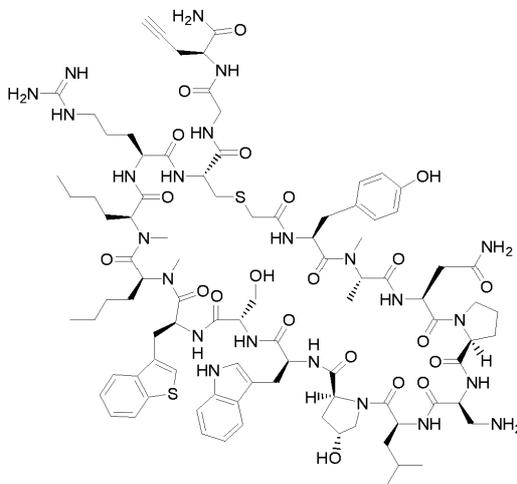
К раствору (S)-4-(трет-бутокси)-3-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-4-оксобутановой кислоты (350 мг, 0,646 ммоль) в DMF (6460 мкл) добавляли основание Хунига (338 мкл, 1,938 ммоль) и HATU (491 мг, 1,292 ммоль). Затем добавляли 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этанамин (141 мг, 0,646 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Полученный продукт использовали в таком виде.

Условие анализа D: время удерживания=2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 742,5 (M+H)⁺.

Стадия 5. Получение (S)-1-азидо-15-карбокси-13,17-диоко-3,6,9-триокса-12,16-диазатетрапентаконтан-34-оевой кислоты.

Смесь (S)-трет-бутил-1-азидо-15-(трет-бутоксикарбонил)-13,17-диоко-3,6,9-триокса-12,16-диазатетрапентаконтан-34-оата (479 мг, 0,646 ммоль) и TFA (2 мл, 26,0 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×150 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин и останавливали при 12 мин) с получением (S)-1-азидо-15-карбокси-13,17-диоко-3,6,9-триокса-12,16-диазатетрапентаконтан-34-оевой кислоты (119 мг, 0,189 ммоль, выход 29,2%) (выход за 4 стадии). Условие анализа D: время удерживания=2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 630,2 (M+H)⁺.

Получение промежуточного соединения 1300A



Промежуточное соединение 1300A

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

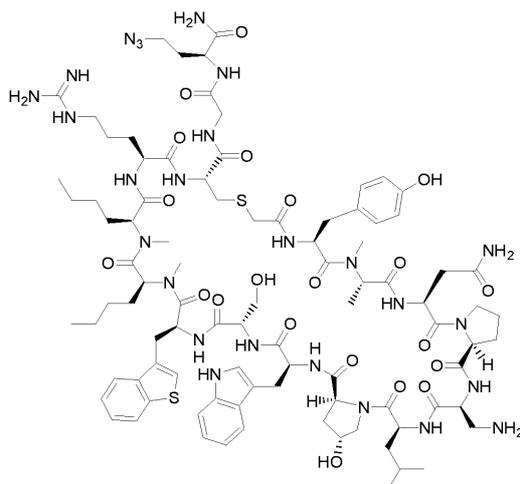
ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-

Arg-Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 40-80% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 37,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа A: время удерживания=1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 986,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа B: время удерживания=2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 986,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение промежуточного соединения 1300В.



Промежуточное соединение 1300В

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

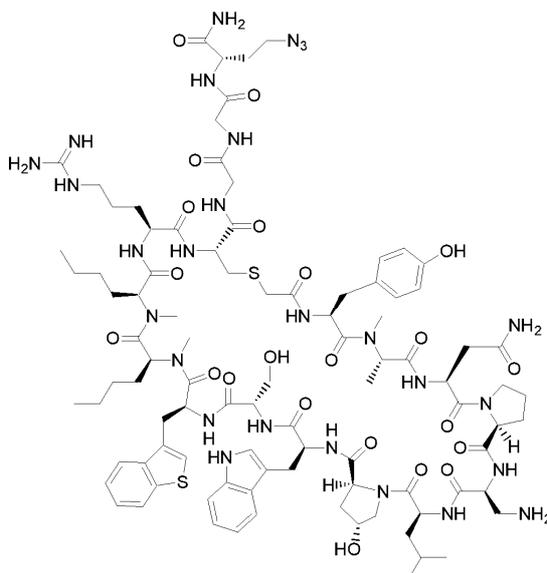
ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-

Arg-Cys-Gly-[(S)-азидо-Dab]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 50,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,61 мин; ESI-MS(+) m/z 1002,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,82 мин; ESI-MS(+) m/z 1002,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение промежуточного соединения 1300С.



Промежуточное соединение 1300С

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Bzt-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-

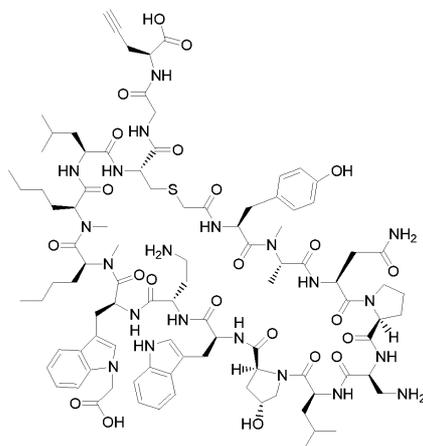
Arg-Cys-Gly-Gly-[(S)-азидо-Dab]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:

вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

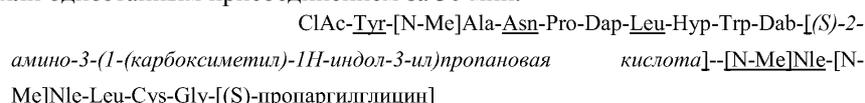
Условие анализа А: время удерживания=1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 1030,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1030,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1029,9931 (M+2H); получено: 1029,9898 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1300V.



Промежуточное соединение 1300V

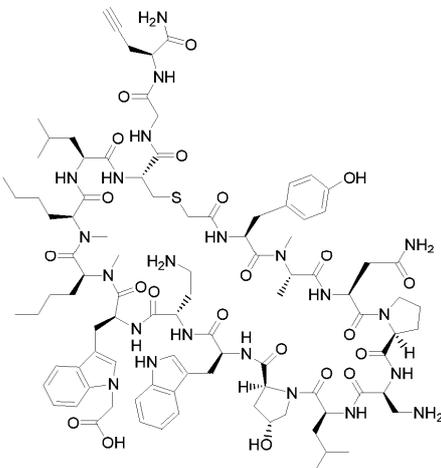
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



где (S) пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 16,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа А: время удерживания=1,49 мин; ESI-MS(+) m/z 992,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа В: время удерживания=3,02 мин; ESI-MS(+) m/z 992,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 991,9953 (M+2H); получено: 991,9926 (M+2H).

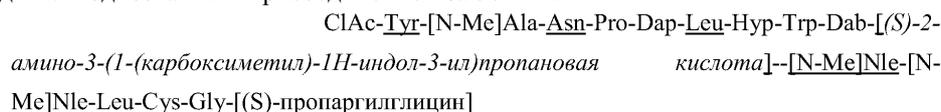
Получение промежуточного соединения 1300W.



Промежуточное соединение 1300W

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На

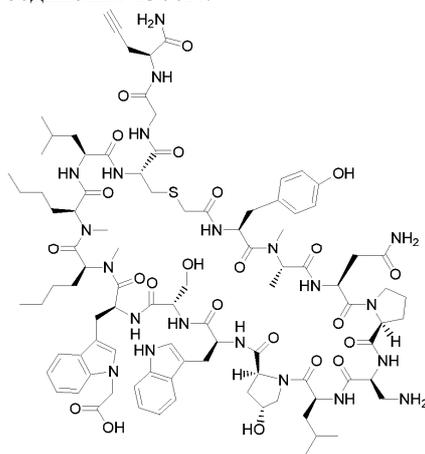
подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



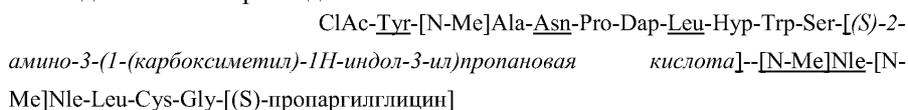
После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 58,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа А: время удерживания=1,55 мин; ESI-MS(+) m/z 991,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,11 мин; ESI-MS(+) m/z 991,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение промежуточного соединения 1300X.



Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

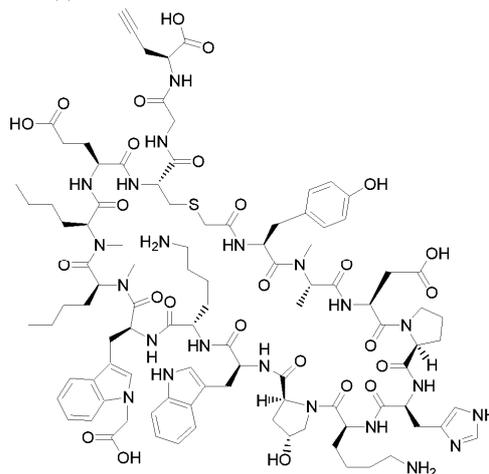


После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 39,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 985,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

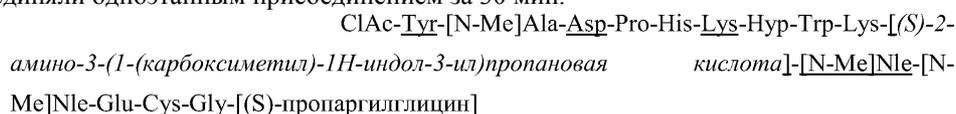
Условие анализа В: время удерживания=2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 985,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 984,9875 (M+2H); получено: 984,9877 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1300Y.



Промежуточное соединение 1300Y

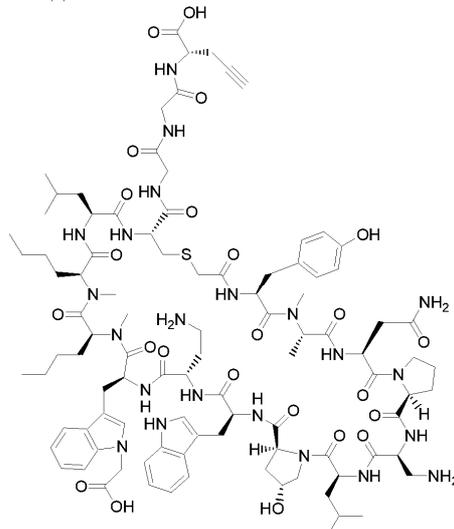
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 4 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



где (S) пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-40% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 56,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа A: время удерживания=1,06 мин; ESI-MS(+) m/z 1047,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа B: время удерживания=2,19 мин; ESI-MS(+) m/z 1048,0 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1047,4931 (M+2H); получено: 1047,4899 (M+2H).

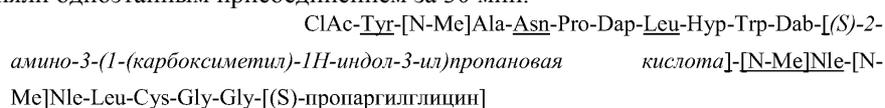
Получение промежуточного соединения 130AA.



Промежуточное соединение 130AA

Следующий пептид синтезировали в масштабе 0,8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На

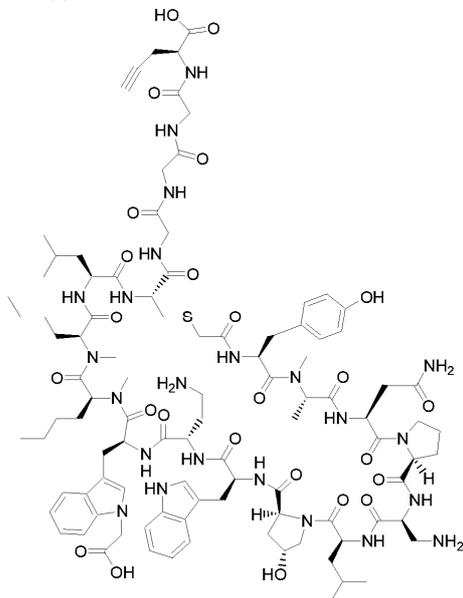
подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



где (S) пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: CSH C18, 30×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 7 мин при 100% В; поток: 50 мл/мин. Образец разделяли на 6 введений при концентрации 130 мкмоль на введение. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 102,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

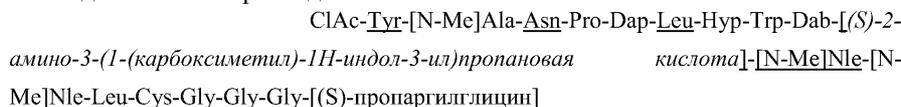
Условие анализа А: время удерживания=1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 1021,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 1021,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1020,5060 (M+2H); получено: 1020,5045 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AB.



Промежуточное соединение 130AB

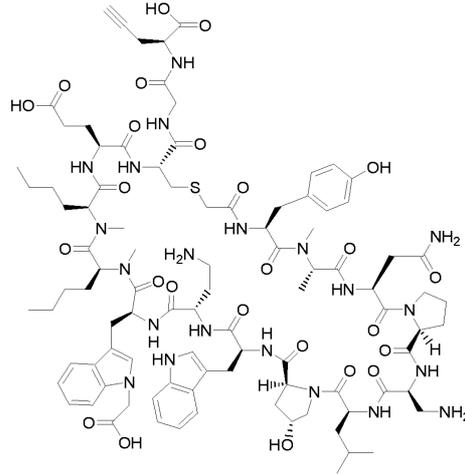
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



где (S) пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 30×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 132,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

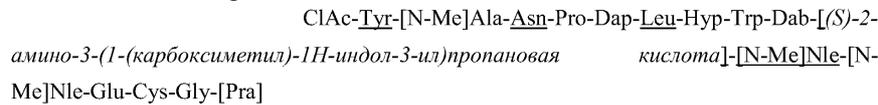
Условие анализа А: время удерживания=1,47 мин; условие анализа В: время удерживания=1,51 мин; ESI-MS(+) m/z 1050,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1049,0168 (M+2H); получено: 1049,0156 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AD.



Промежуточное соединение 130AD

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 4 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

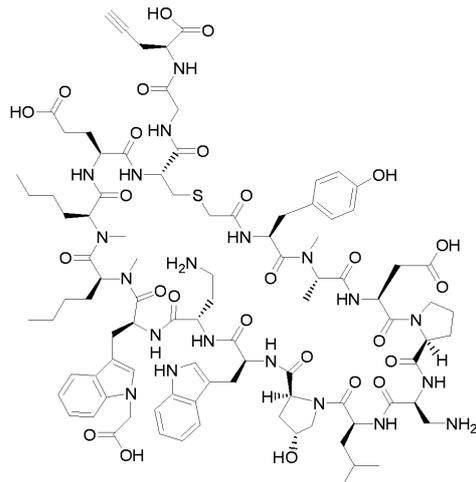


где пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила.

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 30×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 50 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 46,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

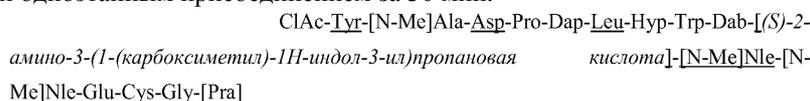
Условие анализа А: время удерживания=1,31 мин; ESI-MS(+) m/z 1001,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=2,19 мин; ESI-MS(+) m/z 1000,2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 999,9746 (M+2H); получено: 999,9723 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AE.



Промежуточное соединение 130AE

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 4 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



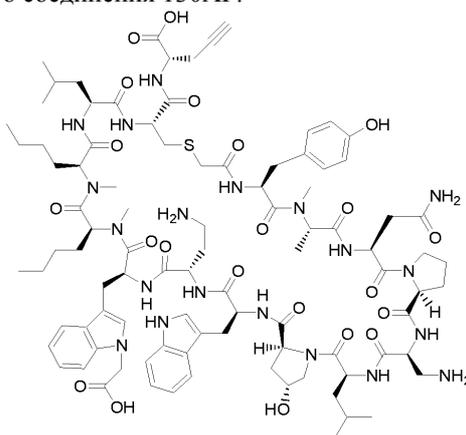
где пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила.

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очища-

ли следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 30×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 50 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 51,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

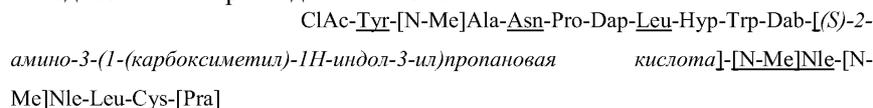
Условие анализа А: время удерживания=1,23 мин; ESI-MS(+) m/z 1001,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа G: время удерживания=1,27 мин; ESI-MS(+) m/z 1000,9 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1000,4666 (M+2H); получено: 1000,4646 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AF.



Промежуточное соединение 130AF

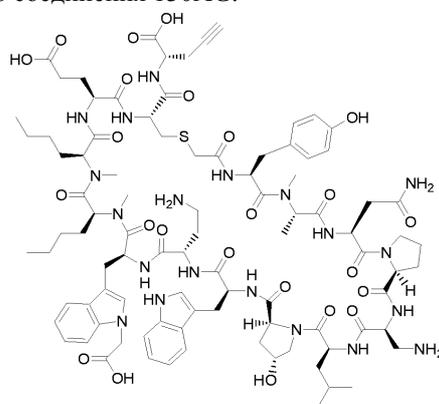
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.



где пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 125 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 152,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 964,1 (M + 2H). Условие анализа G: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 965,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 963,4846 (M+2H); получено: 963,4825 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AG.



Промежуточное соединение 130AG

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

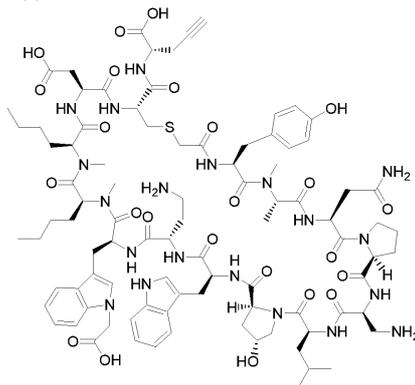
ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-
 амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-
 Me]Nle-Glu-Cys-[Pra]

где пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 125 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 154,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,28 мин.

Условие анализа G: время удерживания=1,25 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 971,4638 (M+2H); получено: 971,4620 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AH.



Промежуточное соединение 130AH

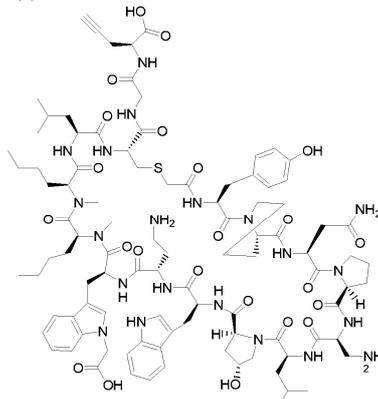
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-
 амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-
 Me]Nle-Asp-Cys-[Pra]

где пропаргилглицин был включен в смолу 2-хлортритила. После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05 трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 125 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 147,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

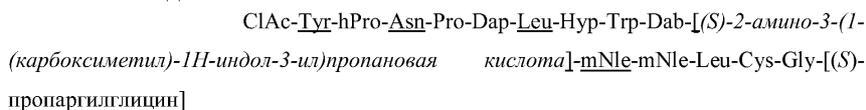
Условие анализа А: время удерживания=1,29 мин; ESI-MS(+) m/z 965,3 (M + 2H). Условие анализа G: время удерживания=1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 964,9 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 964,4560 (M+2H); получено: 964,4535 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AI.



Промежуточное соединение 130AI

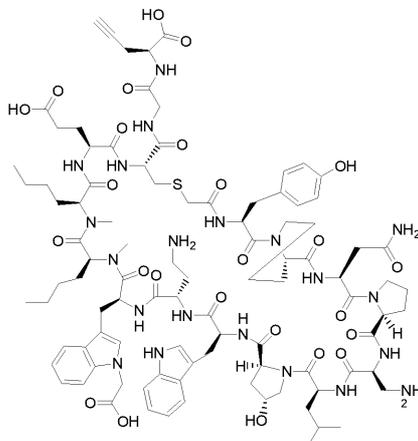
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, тогда как выделенное курсивом присоединение было одноэтапным в течение 30 мин.



После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 100 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 158,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

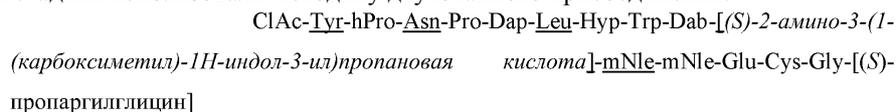
Условие анализа А: время удерживания=1,556 мин; ESI-MS(+) m/z 1005,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,382 мин; ESI-MS(+) m/z 1005,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1005,0031 (M+2H); получено: 1005,0015 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AJ



Промежуточное соединение 130AJ

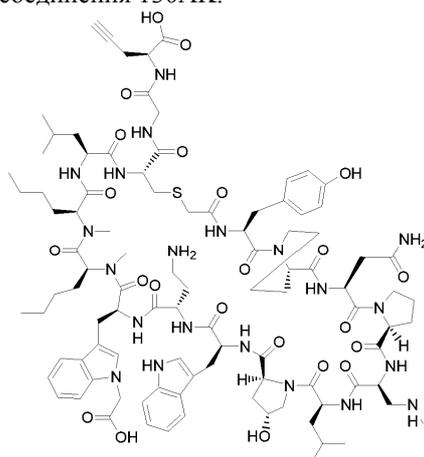
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.



После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 100 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 107,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,281 мин; ESI-MS(+) m/z 1013,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,282 мин; ESI-MS(+) m/z 1013,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1012,9824 (M+2H); получено: 1012,9797 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AK.



Промежуточное соединение 130AK

Следующий пептид синтезировали в масштабе 0,1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-DapMe-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-

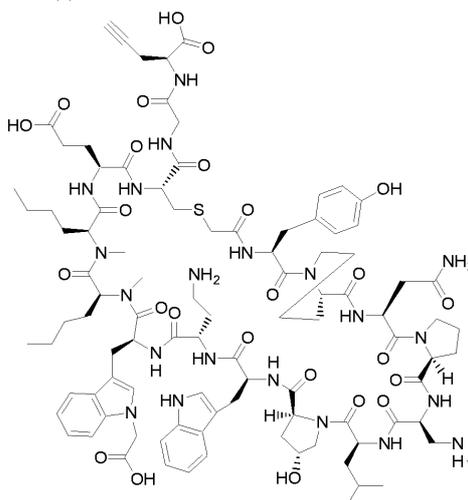
амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-mNle-mNle-Leu-Cys-

Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной HPLC при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-50% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 125 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 241,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие анализа A: время удерживания=1,555 мин; ESI-MS(+) m/z 1012,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,396 мин; ESI-MS(+) m/z 1012,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1012,0109 (M+2H); получено: 1012,0089 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 130AL.



Промежуточное соединение 130AL

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr-hPro-Asn-Pro-DapMe-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-

(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-

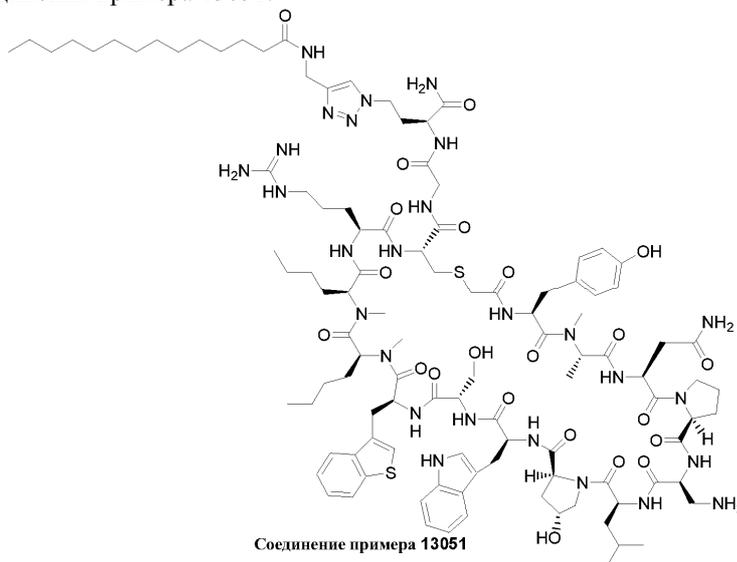
пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Phenomenex Gemini NX-C18, 50×250 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза

А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 7 мин при 100% В; поток: 100 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 218,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,316 мин; ESI-MS(+) m/z 1020,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,294 мин; ESI-MS(+) m/z 1020,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1019,9902 (M+2H); получено: 1019,9881 (M+2H).

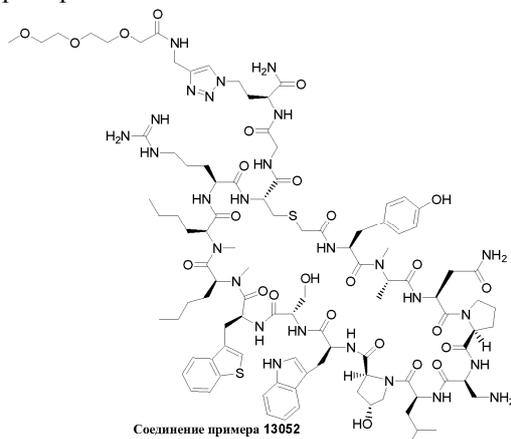
Получение соединения примера 13051.



Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300В (10 мг, 4,99 мкмоль) и N-(проп-2-ин-1-ил)тетрадеканамида (3,98 мг, 0,015 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 20 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 1134,9 (M + 2H). Условие анализа В: время удерживания=3,35 мин; ESI-MS(+) m/z 1135,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1134,1026 (M+2H); получено: 1134,1028 (M+2H).

Получение соединения примера 13052.

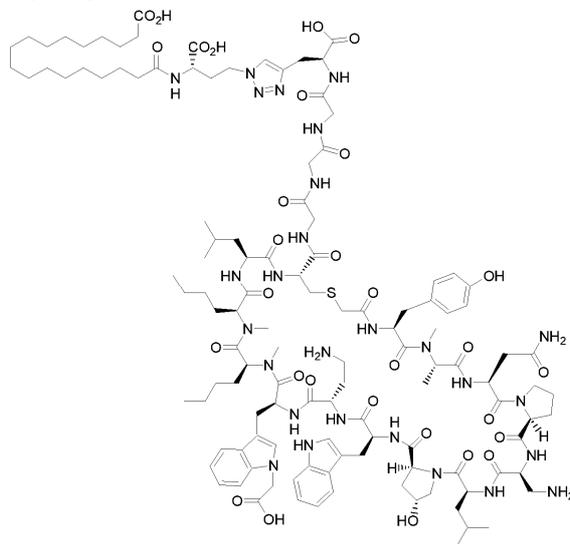


Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300В (8,5 мг, 4,25 мкмоль) и 2-(2-(2-метоксиэтокси)этокси)-N-(проп-2-ин-1-ил)ацетамид (2,74 мг, 0,013 ммоль) как в общей методике образо-

вания триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,56 мин; ESI-MS(+) m/z 1109,9 (M + 2H). Условие анализа В: время удерживания=2,81 мин; ESI-MS(+) m/z 1109,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 13121.



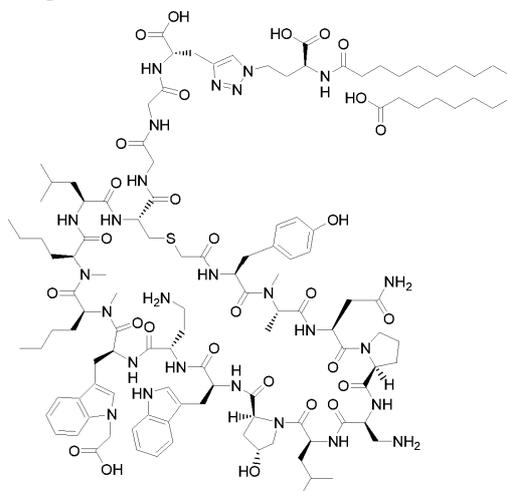
Соединение примера 13121

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AB (26,1 мг, 12 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (13,7 мг, 0,031 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% А:В в течение 15 мин, 3 мин при 100%В (А представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; В представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA). Выход продукта составлял 11,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа Н: время удерживания=10,92 мин.

Условие анализа I: время удерживания=9,94 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1269,1667 (M+2H); получено: 1269,1648 (M+2H).

Получение соединения примера 13122.



Соединение примера 13122

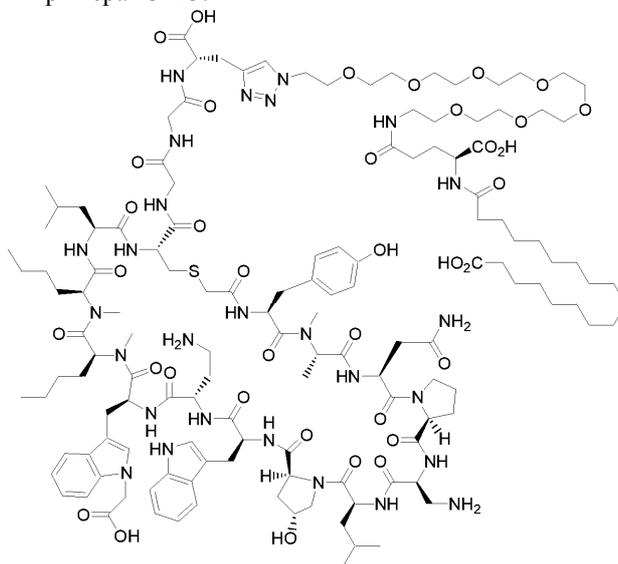
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AA (25,5 мг, 13 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (13,8 мг, 0,031 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% А:В в

течение 15 мин, 3 мин при 100%B (А представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; В представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA)). Выход продукта составлял 8,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94%.

Условие анализа I: время удерживания=10,06 мин.

Условие анализа J: время удерживания=8,63 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1240,6560 (M+2H); получено: 1240,6546 (M+2H).

Получение соединения примера 13123.



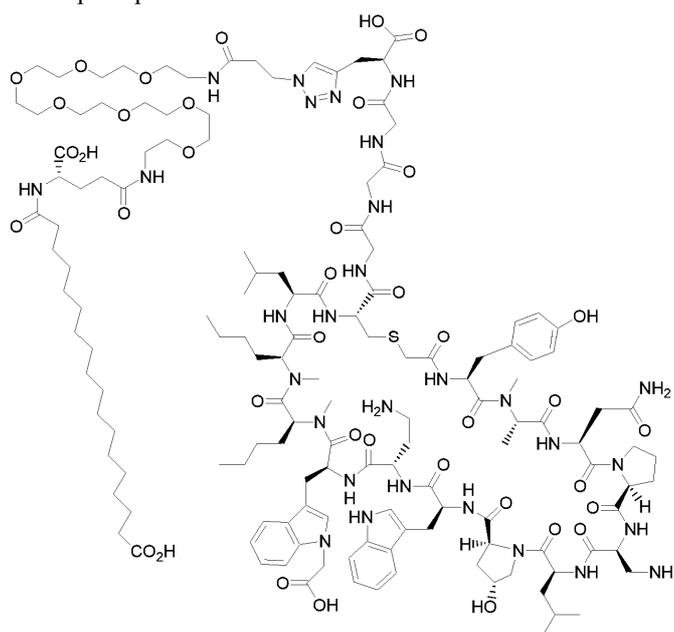
Соединение примера 13123

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AA (41,3 мг, 20 мкмоль) и (S)-1-азидо-28-карбокси-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетрактонан-47-оевой кислоты (24,9 мг, 0,030 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% А:В в течение 15 мин, 3 мин при 100%B (А представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; В представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA)). Выход продукта составлял 26,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94%.

Условие анализа I: время удерживания=9,54 мин.

Условие анализа J: время удерживания=8,13 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1430,2663 (M+2H); получено: 1430,2656 (M+2H).

Получение соединения примера 13124.



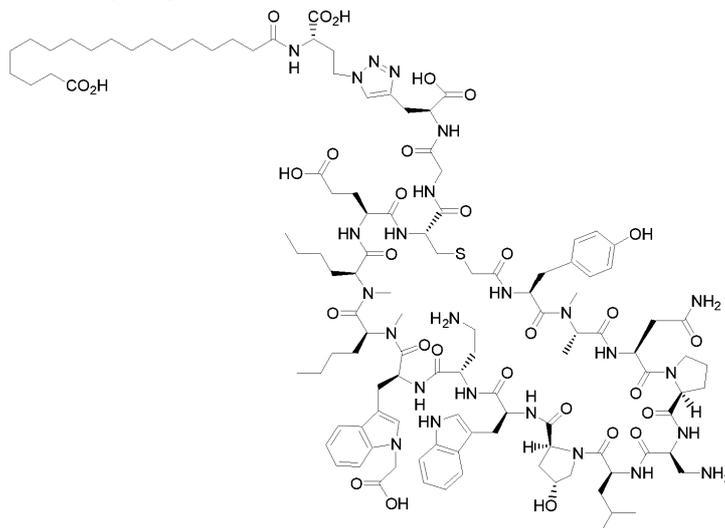
Соединение примера 13124

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AB (40,7 мг, 19 мкмоль) и (S)-1-

азидо-28-карбокси-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраконтан-47-оевой кислоты (23,9 мг, 0,029 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% A:B в течение 15 мин, 3 мин при 100%B (A представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; B представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA)). Выход продукта составлял 24,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие анализа I: время удерживания=9,49 мин; условие анализа J: время удерживания=8,08 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1458,7770 (M+2H); получено: 1458,7743 (M+2H).

Получение соединения примера 13125.

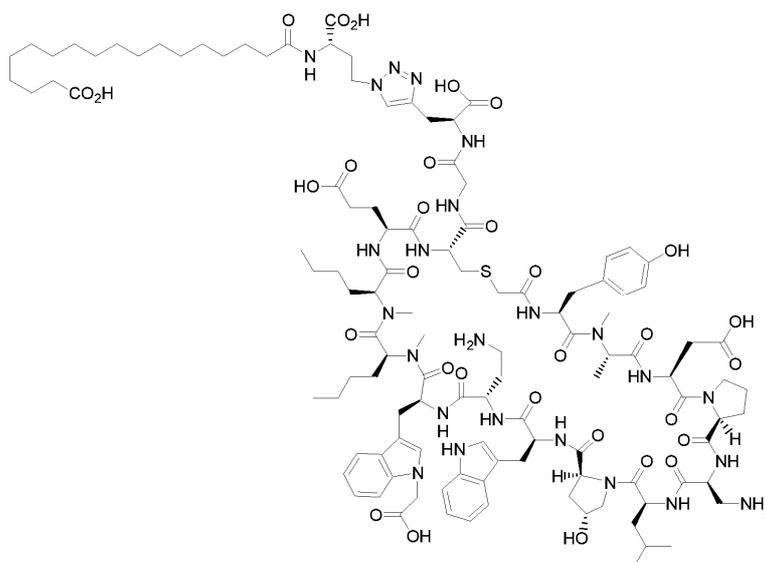


Соединение примера 13125

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AD (22,1 мг, 11 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (6,1 мг, 0,014 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% A:B в течение 15 мин, 3 мин при 100%B (A представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; B представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA)). Выход продукта составлял 9,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа I: время удерживания=9,24 мин; условие анализа J: время удерживания=8,00 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1220,1245 (M+2H); получено: 1220,1208 (M+2H).

Получение соединения примера 13126.



Соединение примера 13126

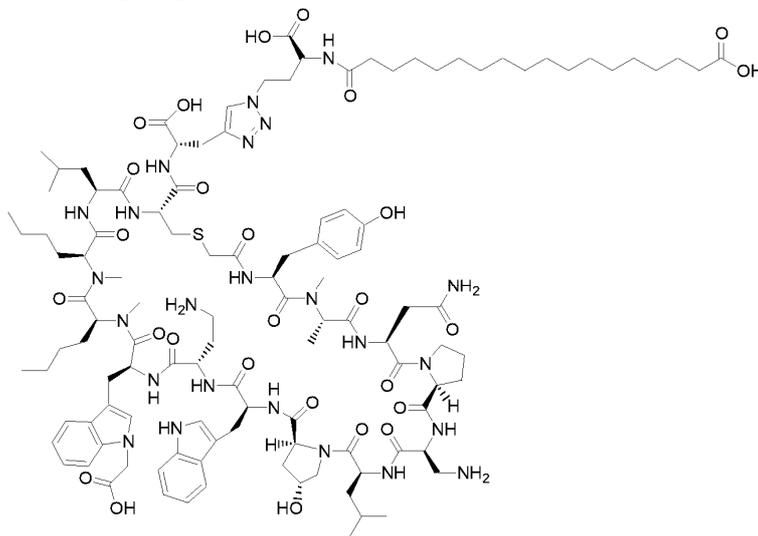
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AE (24,5 мг, 12 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (6,8 мг, 0,015 ммоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Реакционный раствор слегка растворяли в MeOH и очищали

методом препаративной HPLC (2 введения): 30×100 мм HPLC Phenomenex Luna 5 мкм 10-100% А:В в течение 15 мин, 3 мин при 100% В (А представляет собой 90:10 воды:CH₃CN с 0,1% TFA; В представляет собой 10:90 воды:CH₃CN с 0,1% TFA). Выход продукта составлял 10,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие анализа I: время удерживания=9,36 мин.

Условие анализа J: время удерживания=8,15 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1220,6165 (M+2H); получено: 1220,6133 (M+2H).

Получение соединения примера 13129.

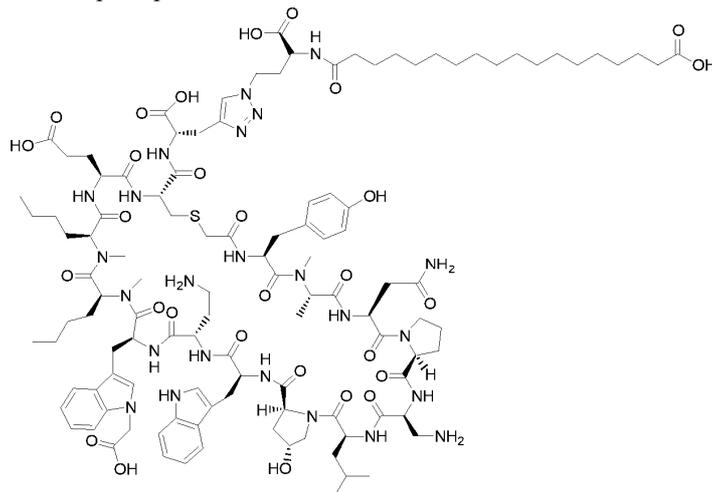


Соединение примера 13129

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AF (35 мг, 18,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (10,01 мг, 0,023 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: Phenomenex Luna C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=90:10 H₂O:ACN 0,1% TFA, растворитель В=10:90 H₂O:CAN 0,1% TFA. Скорость потока: 40 мл/мин, 10-100% В. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 11,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа С: время удерживания=1,162 мин; ESI-MS(+) m/z 1185,50 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 13130.



Соединение примера 13130

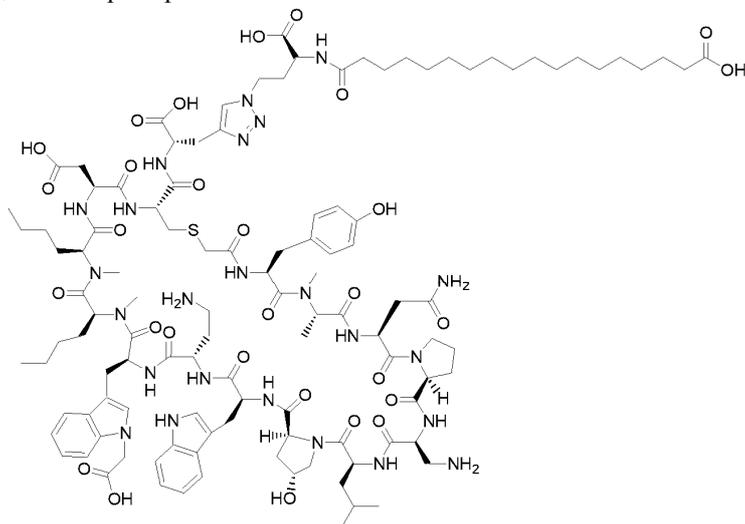
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AG (40,65 мг, 21,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (11,53 мг, 0,026 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в те-

ние 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93%.

Условие анализа А: время удерживания=1,541 мин; ESI-MS(+) m/z 1191,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,682 мин; ESI-MS(+) m/z 1192,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1191,6138 (M+2H); получено: 1191,6106 (M+2H).

Получение соединения примера 13131.



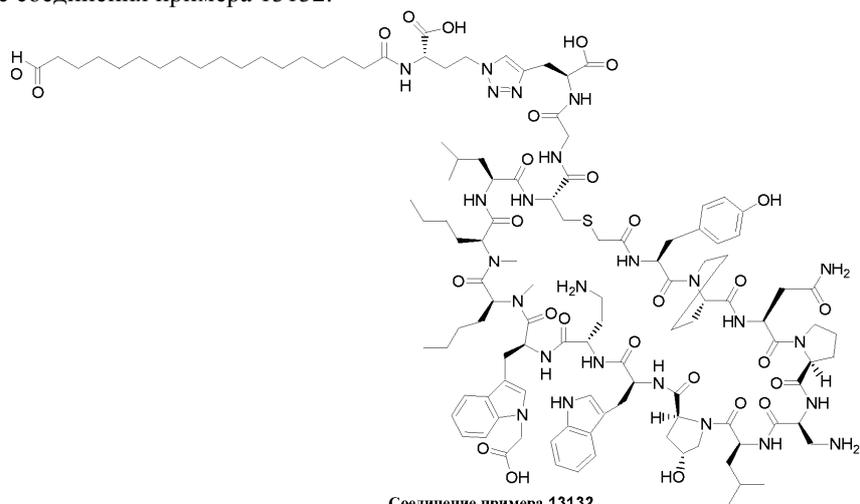
Соединение примера 13131

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130АН (40,37 мг, 21,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (11,53 мг, 0,026 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта.

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие анализа А: время удерживания=1,815 мин; условие анализа К: время удерживания=1,684 мин; ESI-MS(+) m/z 1185,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1184,6059 (M+2H); получено: 1184,6031 (M+2H).

Получение соединения примера 13132.



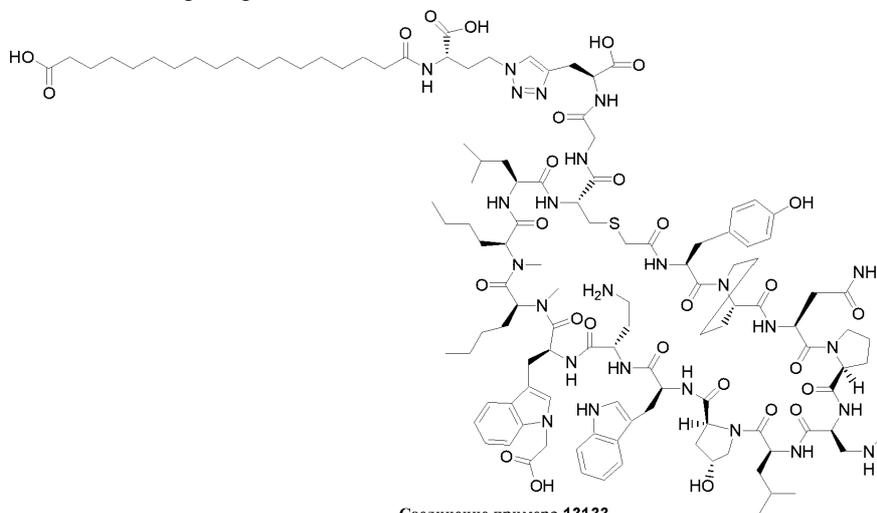
Соединение примера 13132

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130АI (46,4 мг, 23,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (11,19 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 30-

70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 7,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа G: время удерживания=1,888 мин; ESI-MS(+) m/z 817,9 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1225,1531 (M+2H); получено: 1225,1521 (M+2H).

Получение соединения примера 13133.



Соединение примера 13133

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AK (56,5 мг, 28,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (13,53 мг, 0,031 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,788 мин; ESI-MS(+) m/z 1232,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа G: время удерживания=1,843 мин; ESI-MS(+) m/z 1233,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1232,1609 (M+2H); получено: 1232,1579 (M+2H).

Способ В циклизации.

Если не указано иное, то все манипуляции выполняли вручную. Методика "Способа В циклизации" описывает эксперимент, выполненный в масштабе 0,100 ммоль, где масштаб определяется количеством смолы, которая использовалась для получения пептида. Этот масштаб не основан на прямом определении количества пептида, используемого в методике. Методика может быть выполнена в масштабе более 0,100 ммоль путем корректировки описанных объемов с помощью кратного увеличения масштаба. Неочищенные твердые пептиды растворяли в метаноле (~24 мл), содержащем ~3 капли N,N-диизопропилэтиламина. Щелочной (pH >9) раствор затем оставляли отстаиваться в течение 18-24 ч. К полученному раствору добавляли 1 мл DMSO и часть метанола выпаривали при пониженном давлении с получением концентрированного раствора DMSO неочищенного циклизированного продукта. Этот раствор подвергали очистке методом обращенно-фазовой HPLC с получением целевого циклического пептида.

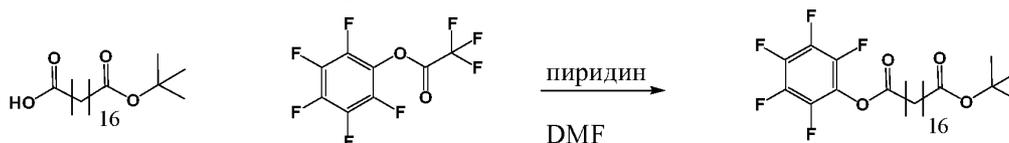
Условие анализа 13А:

колонка: X-Select CSH C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа 13В:

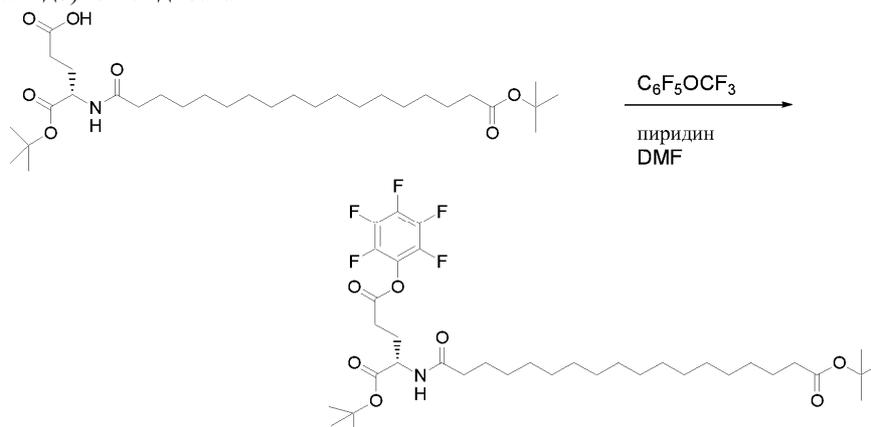
колонка: Zorbax Bonus-RP C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Получение 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата.



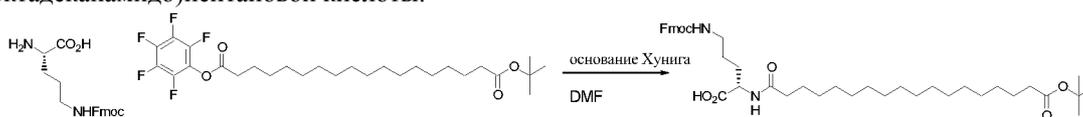
К раствору 18-(трет-бутокси)-18-оксооктадекановой кислоты (5,00 г, 13,49 ммоль) в DMF (54,0 мл) добавляли пиридин (3,82 мл, 47,2 ммоль), а затем пентафторфенила трифторацетат (5,81 мл, 33,7 ммоль). Образовывался гель и к реакционной смеси добавляли дополнительную мешалку. Смесь перемешивали энергично всю ночь. Реакционную смесь фильтровали (Воронка Бюхнера/бумага) с получением белого твердого вещества, которое промывали небольшим количеством DMF. Обогащенную азотом среду просасывали через фильтрационный кек в течение нескольких часов с получением 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (6,24 г, 11,63 ммоль, выход 86%).

Получение (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоата



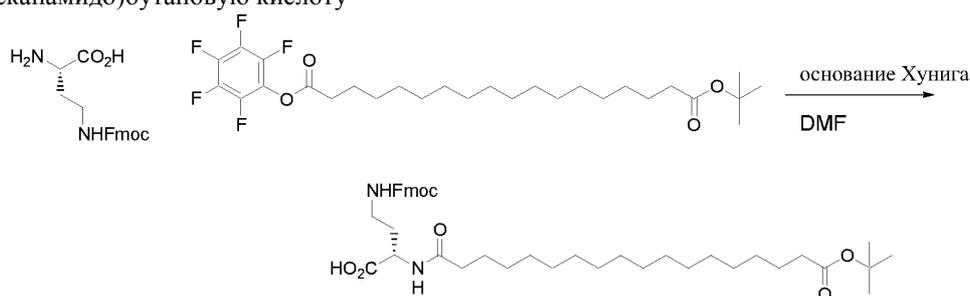
К раствору (S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (350 мг, 0,630 ммоль) в DMF (2519 мкл) добавляли пиридин (178 мкл, 2,204 ммоль), а затем пентафторфенила трифторацетат (271 мкл, 1,574 ммоль). Сосуд, содержащий полученный раствор промывали азотом и экпировали всю ночь. За продуктом наблюдали методом LC/MS. Смесь разбавляли водой и лимонной кислотой, экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органически экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток использовали в таком виде для дополнительных химических реакций.

Получение (S)-5-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентановой кислоты.



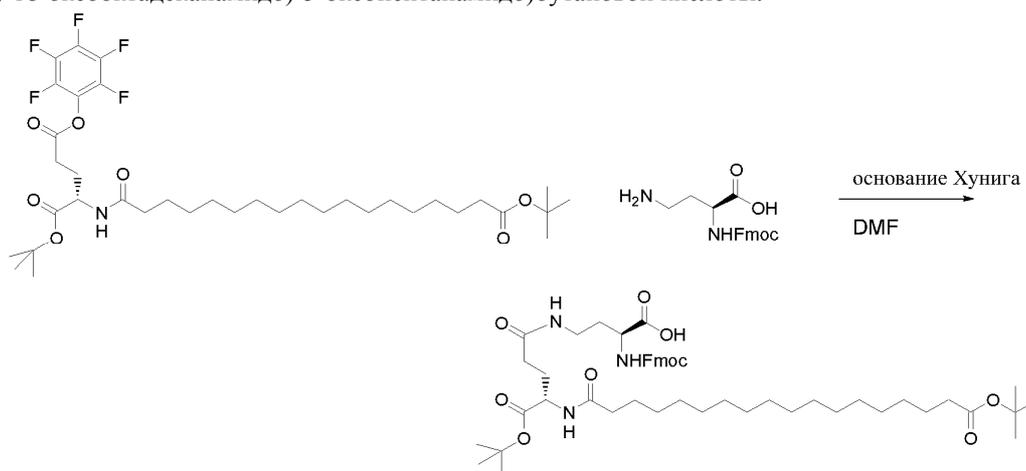
К раствору 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (1,666 г, 3,10 ммоль) в DMF (21,71 мл) добавляли (S)-5-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-аминопентановую кислоту (1,0 г, 2,82 ммоль) и основание Хунига (1,478 мл, 8,47 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. При помощи LC/MS наблюдали образование требуемого продукта. Смесь разбавляли водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Объединенные органически экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Объемное вещество очищали методом препаративной HPLC: (50×250 мм HPLC Sunfire C18 10 мкм 0-100% A:B в течение 40 мин, 10 мин при 100% B (A представляет собой 90:10:0.1 воды:MeOH:TFA; B представляет собой 90:10:0.1 MeOH:воды:TFA)). Последующие реакции очищали при 100% B (изократический) в течение 15 мин. Фракции объединяли, доводили до нейтрального значения pH при помощи основания Хунига и концентрировали в ротационном растворителе. Остаточный водный слой экстрагировали 3 раза EtOAc, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-5-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентановой кислоты (1,33 г, 1,881 ммоль, выход 66,7%).

Получение (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутоксидецил)-18-оксооктадеканамидо)бутановую кислоту



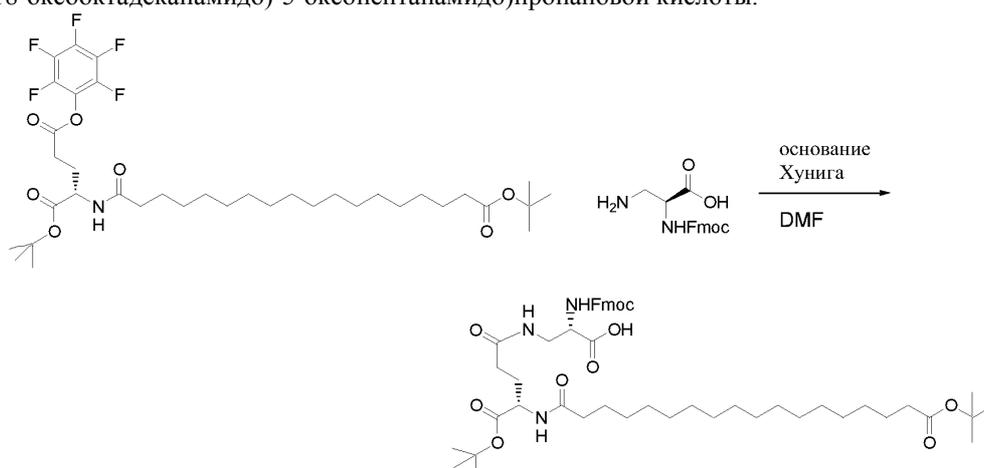
К суспензии 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (1,155 г, 2,152 ммоль) в DMF (1.66E+04 мкл) добавляли (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-аминобутановую кислоту (827 мг, 2,430 ммоль) и основание Хунига (1128 мкл, 6,46 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение выходных. При помощи LC/MS наблюдали требуемый продукт. Смесь разбавляли водной лимонной кислотой и экстрагировали 3 раза CH_2Cl_2 . Объединенные органически экстракты сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Вещество переносили в мутный раствор MeOH. Медленно фильтровали через 45 мкм фритту (использовали несколько фильтров) с получением прозрачного раствора. Очищали методом препаративной HPLC: (50×250 мм HPLC Sunfire C18 10 мкм 100% В в течение 14 мин (А представляет собой 90:10:0,1 воды:MeOH:TFA; В представляет собой 90:10:0,1 MeOH:воды:TFA)). Фракции объединяли, доводили до нейтрального значения при помощи основания Хунига и концентрировали в ротационном растворителе. Выделяли (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутоксидецил)-18-оксооктадеканамидо)бутановую кислоту (778,42 мг, 1,123 ммоль, выход 52,2%).

Получение (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((S)-5-(трет-бутоксидецил)-4-(18-(трет-бутоксидецил)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)бутановой кислоты.



К раствору неочищенного (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутоксидецил)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоата (455 мг, 0,63 ммоль) в DMF (6300 мкл) добавляли основание Хунига (440 мкл, 2,52 ммоль), затем (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-аминобутановую кислоту (214 мг, 0,630 ммоль). Смесь перемешивали при к.т. всю ночь. Смесь разбавляли лимонной кислотой и экстрагировали 3 раза EtOAc. Объединенные органически экстракты промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC: (50×250 мм HPLC Sunfire C18 10 мкм 10-100% А:В в течение 30 мин, 5 мин при 100%В (А представляет собой 90:10:0,1 воды:MeOH:TFA; В представляет собой 90:10:0,1 MeOH:воды:TFA)). Вещество элюировали в условиях 100% В изократического профиля, поэтому градиент не был необходимым. Фракции нейтрализовали при помощи основания Хунига и концентрировали на speedvac. Остаток переносили в EtOAc и дважды промывали водой и один раз солевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((S)-5-(трет-бутоксидецил)-4-(18-(трет-бутоксидецил)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)бутановой кислоты (288 мг, 0,328 ммоль, выход 52,1%).

Получение (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)пропановой кислоты.



К раствору неочищенного (S)-1-трет-бутил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоата (1163 мг, 1,611 ммоль) в DMF (1,61E+04 мкл) добавляли основание Хунига (1125 мкл, 6,44 ммоль), затем (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-аминопропановую кислоту (578 мг, 1,772 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться при к.т. всю ночь. При помощи LC/MS наблюдали образование продукта. Смесь разбавляли водой. Добавляли лимонную кислоту, что приводило к белому осадку. Смесь экстрагировали EtOAc и после энергичного встряхивания твердое вещество растворялось. Образовывалась эмульсия и добавляли DCM и соленую воду для разделения слоев. Объединенные слои пропускали через слой целита для разделения эмульсии, оставляя клейкий остаток на целите. Слои разделяли и водную фазу промывали DCM. Объединенные органически экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной HPLC: (50×250 мм HPLC Sunfire C18 10 мкм 100% В в течение 14 мин (А представляет собой 90:10:0,1 воды:MeOH:TFA; В представляет собой 90:10:0,1 MeOH:воды:TFA)). Фракции нейтрализовали при помощи основания Хунига и концентрировали на ротационном испарителе с получением (S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)пропановой кислоты (940 мг, 1,088 ммоль, выход 67,5%).

Получение модифицированной смолы хлортритила 13А.

Смолу 2-хлортритила (713 мг, 1,141 ммоль) раздували CH_2Cl_2 (7 мл). Получали раствор (S)-5-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)пентановой кислоты (252 мг, 0,356 ммоль), основания Хунига (0,405 мл, 2,317 ммоль) и 1-хлор-4-метилбензола (0,021 мл, 0,178 ммоль) в CH_2Cl_2 (3,5 мл), анализировали методом LC/MS и добавляли к набухающей смоле. Смесь встряхивали при к.т., при этом наблюдали исчезновение и. в. Через ~45 мин вещество почти полностью присоединилось к смоле. Добавляли 13 мл 9:1 MeOH/основания Хунига и смесь фильтровали в течение 1 мин. Смолу промывали 3 раза DCM (перемешивали в течение ~20 сек между промывками). Смолу затем встряхивали с ~20 мл DMF в течение 5 мин, затем фильтровали. Это повторяли еще 2 раза с DMF, затем 3 раза с DCM. Смолу сушили на фриттованной воронке с пропуском N_2 через смолу.

Общая масса смолы составляла 0,76 г. 60,06 мг смолы брали и встряхивали в течение 1 мин с 1 мл 20% гексафторизопропанола в DCM. Фильтровали и промывали еще раствором для расщепления, затем DCM. Концентрированием объединенных фильтратов получали 11,94 мг (0,1689 ммоль) отщепленного вещества. Таким образом, измеренная загрузка составляла 0,281 мэкв./г и включенный выход составлял 60%.

Получение модифицированной смолы хлортритила 13В.

Смолу 2-хлортритила (1622 мг, 2,60 ммоль) раздували CH_2Cl_2 (1,59E+04 мкл). Получали раствор (S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты (561,95 мг, 0,811 ммоль), основание Хунига (921 мкл, 5,27 ммоль) и 1-хлор-4-метилбензола (48,0 мкл, 0,405 ммоль) в CH_2Cl_2 (7951 мкл), анализировали методом LC/MS и добавляли к набухающей смоле. Смесь встряхивали при к.т., при этом наблюдали исчезновение и. в. Через ~45 мин вещество почти полностью присоединилось к смоле. Добавляли 30 мл 9:1 MeOH/основания Хунига и смесь фильтровали в течение 1 мин. Смолу промывали 3 раза DCM (перемешивали в течение ~20 сек между промывками). Смолу затем встряхивали с ~20 мл DMF в течение 5 мин, затем фильтровали. Это повторяли еще 2 раза с DMF, затем 3 раза с DCM. Смолу сушили на фриттованной воронке с пропуском N_2 через смолу. Общая масса смолы составляла 1,93 г. 76,45 смолы брали и встряхивали в течение 1 мин с 1 мл 20% гексафторизопропанола в DCM. Фильтровали и промывали еще раствором для расщепления, затем DCM. Концентрированием объединенных фильтратов получали 20,67

мг (,02983 ммоль) отщепленного вещества. Таким образом, измеренная загрузка составляла 0,39 экв./г и включенный выход составлял 93%.

Получение модифицированной смолы хлортритила 13С.

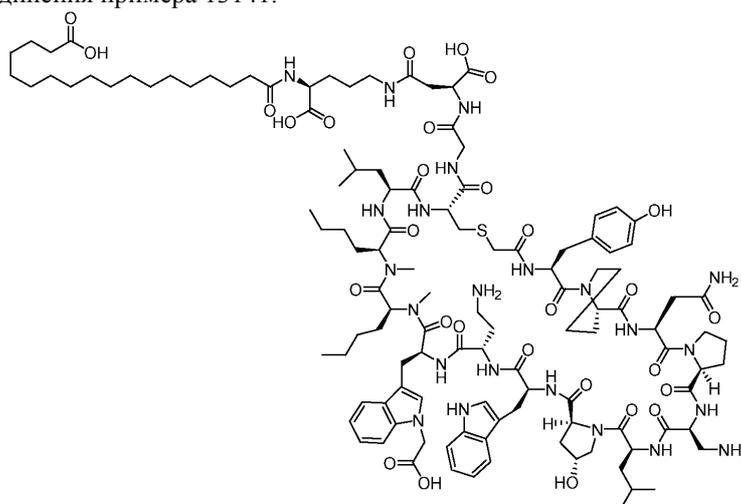
Смолу 2-хлортритила (656 мг, 1,049 ммоль) раздували CH_2Cl_2 (6431 мкл). Через 10 мин добавляли 186 мкл основания Хунига и полученный в результате белый дым вымывали из колбы азотом. Получали раствор (S)-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)бутановой кислоты (288 мг, 0,328 ммоль), основания Хунига (372 мкл, 2,132 ммоль) и 1-хлор-4-метилбензола (19,42 мкл, 0,164 ммоль) в CH_2Cl_2 (3215 мкл), анализировали методом LC/MS и добавляли к набухающей смоле. Примечание: добавляли часть DMF объемом 0,5 мл, для растворения исходного вещества. Смесь встряхивали при к.т., при этом наблюдали исчезновение и. в. Реакция выглядела остановленной, поэтому добавляли еще 186 мкл основания Хунига. Еще через 30 мин не наблюдали никакого существенного прогресса. Добавляли 131 мг смолы хлортритила и снова смесь встряхивали при к.т. всю ночь. При помощи LC/MS все еще наблюдали и. в., но реакцию останавливали в любом случае. Добавляли 30 мл 9:1 MeOH/основания Хунига и смесь фильтровали в течение минуты. Смолу промывали 3 раза DCM (перемешивали в течение ~20 сек между промывками). Смолу затем встряхивали с ~20 мл DMF в течение 5 мин, затем фильтровали. Это повторяли еще 2 раза с DMF, затем 3 раза с DCM. Смолу сушили на фриттованной воронке с пропусканием N_2 через смолу.

Общая масса смолы составляла 954 мг. 49,96 мг смолы встряхивали в течение 1 мин с 2 мл 20% гексафторизопропанола в DCM. Фильтровали и промывали еще раствором для расщепления, затем DCM. Концентрированием объединенных фильтратов получали 10,16 мг (,01157 ммоль) отщепленного вещества. Таким образом, измеренная загрузка составляла 0.23 экв./г и включенный выход составлял 67%.

Получение модифицированной смолы хлортритила 13D.

Смолу 2-хлортритила (2176 мг, 3,48 ммоль) раздували CH_2Cl_2 (2,13E+04 мкл). Через 10 мин добавляли 186 мкл основания Хунига и полученный белый дым вымывали из колбы азотом. Получали раствор (S)-2-(((9Н-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-((S)-5-(трет-бутокси)-4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентанамидо)пропановой кислоты (940 мг, 1,088 ммоль), основания Хунига (1235 мкл, 7,07 ммоль) и 1-хлор-4-метилбензол (64,4 мкл, 0,544 ммоль) в CH_2Cl_2 (1,07E+04 мкл), анализировали методом LC/MS и добавляли к набухающей смоле. Смесь встряхивали при к.т., при этом наблюдали исчезновение и. в. Реакция была ~ на 97% завершена ~1 за ч. Добавляли 100 мл 9:1 MeOH/основания Хунига и смесь фильтровали в течение 1 мин. Смолу промывали 3 раза DCM (перемешивали в течение ~20 сек между промывками). Смолу встряхивали с ~60 мл DMF в течение 5 мин, затем фильтровали. Это повторяли еще 2 раза с DMF, затем 3 раза с DCM. Смолу сушили на фриттованной воронке с пропусканием N_2 через смолу. Общая масса смолы составляла 2,57 г. 85,11 мг смолы встряхивали в течение 1 мин с 2 мл 20% гексафторизопропанола в DCM. Фильтровали и промывали еще раствором для расщепления, затем DCM. Концентрированием объединенных фильтратов получали 17,51 мг (,02026 ммоль) отщепленного вещества. Таким образом, измеренная загрузка составляла 0.238 экв./г и включенный выход составлял 56%.

Получение соединения примера 13141.

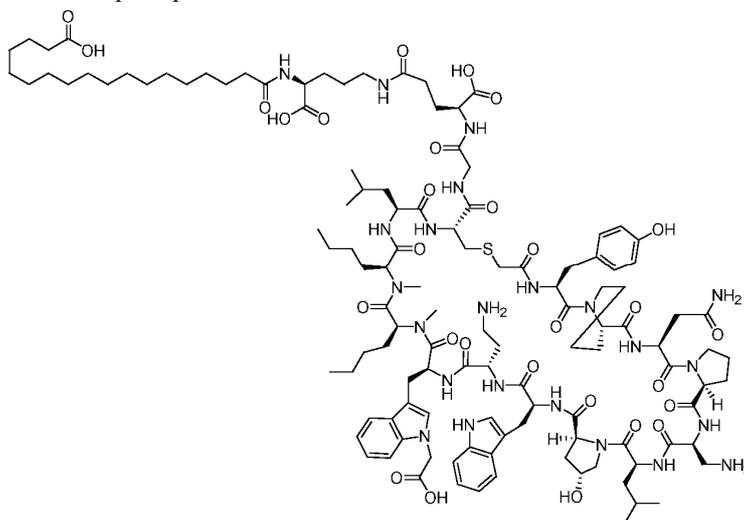


Соединение примера 13141 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-
[модифицированная смола 13A]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 19×250 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 20 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). Использовали конц. аммиак для доведения значения pH фракций до 7 и фракции концентрировали на speedvac. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,8,15-тетраоксо-2,5,9,14-тетраазагептриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты (6,01 мг, 2,242 мкмоль, выход 2,242%). Условие анализа 13A: rt 9,96 мин. Условие анализа 13B: rt 8,61 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1220,1553 (M+2H); получено: 1220,1573 (M+2H).

Получение соединения примера 13142.

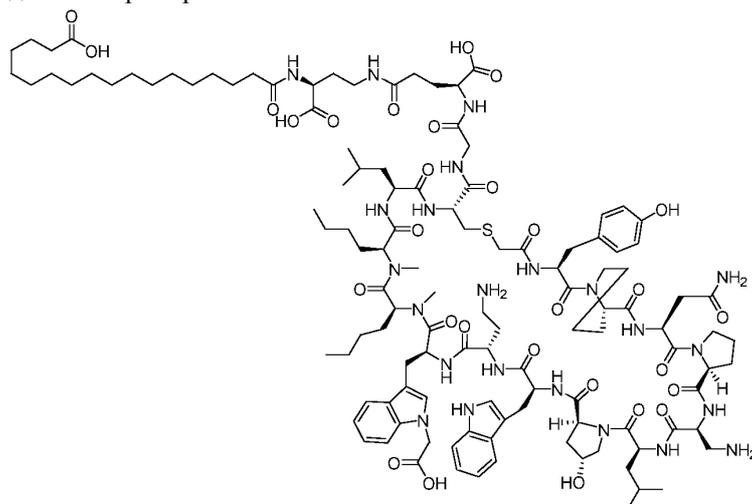


Соединение примера 13142 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-
[модифицированная смола 13A]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 19×250 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 20 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). Использовали конц. аммиак для доведения значения pH фракций до 7 и фракции концентрировали на speedvac. Остаточное твердое вещество содержало большое количество трифторацетата аммония, который удаляли несколькими циклами лиофилизации с получением (6S,14S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,16-тетраоксо-2,5,10,15-тетраазадотриаконтан-6,14,32-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (3,66 мг, 1,296 мкмоль, выход 1,296%). Условие анализа 13A: rt 10,00 мин. Условие анализа 13B: rt 8,64 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1227,1631 (M+2H); получено: 1227,1669 (M+2H).

Получение соединения примера 13143.

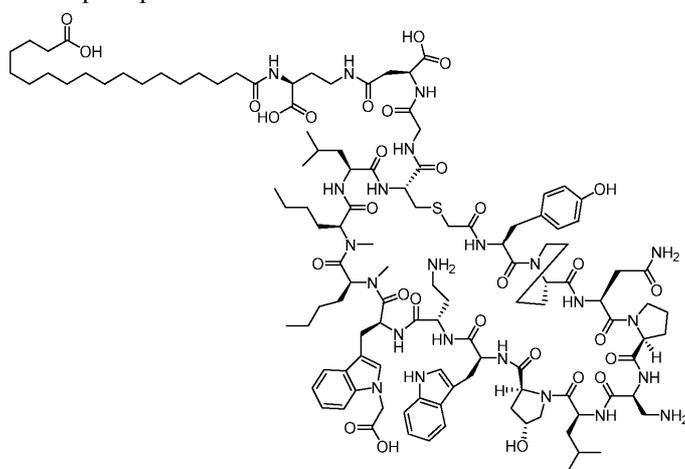


Соединение примера 13143 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-
[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 19×250 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 20 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,9,15-тетраоксо-2,5,10,14-тетраазагептриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты (5,93 мг, 2,406 мкмоль, выход 2,406%). Условие анализа 13A: rt 9,97 мин. Условие анализа 13B: rt 8,61 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1220,1553 (M+2H); получено: 1220, 1601 (M+2H).

Получение соединения примера 13144.



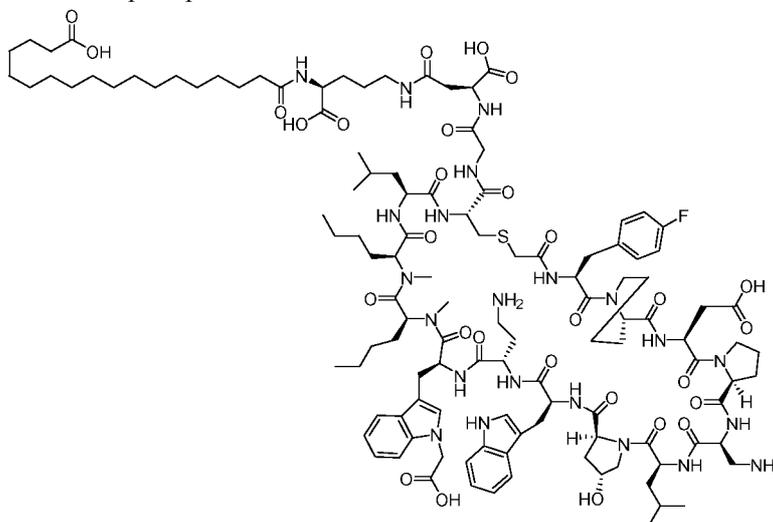
Соединение примера 13144 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-

[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,8,14-тетраоксо-2,5,9,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (9,57 мг, 3,43 мкмоль, выход 3,43%). Условие анализа 13A: rt 9,98 мин. Условие анализа 13B: rt 8,66 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1213,1474 (M+2H); получено: 1213,1513 (M+2H).

Получение соединения примера 13145.

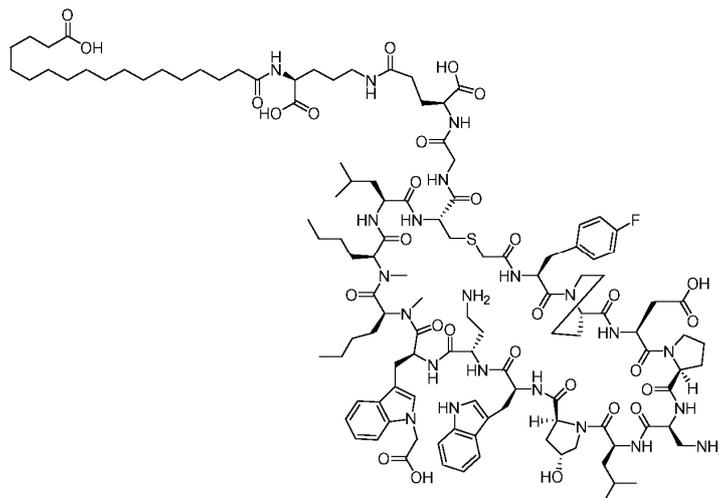


Соединение примера 13145 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-фторфенилаланин]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13A]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-7-(4-фторбензил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,8,15-тетраоксо-2,5,9,14-тетраазатриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (10,57 мг, 3,88 мкмоль). Условие анализа 13A: rt 11,43 мин. Условие анализа 13B: rt 9,57 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 814,7658 (M+3H); получено: 814,7697 (M+3H).

Получение соединения примера 13146.

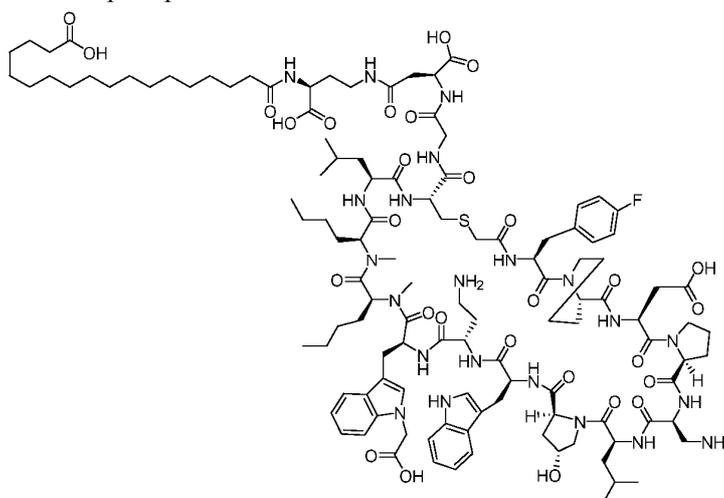


Соединение примера 13146 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-фторфенилаланин]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[модифицированная смола 13A]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и два введения делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% АСN/0,1% TFA; В представляет собой 90% АСN/10% воды/0,1% TFA). АСN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,14S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-7-(4-фторбензил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипироло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]гиатетрадекааза-циклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,16-тетраоксо-2,5,10,15-тетраазадотриакоктан-6,14,32-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (4,03 мг, 1,441 мкмоль). Условие анализа 13А: rt 11,50 мин. Условие анализа 13В: rt 9,55 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1228,6529 (M+2H); получено: 1228,6581 (M+2H).

Получение соединения примера 13147.

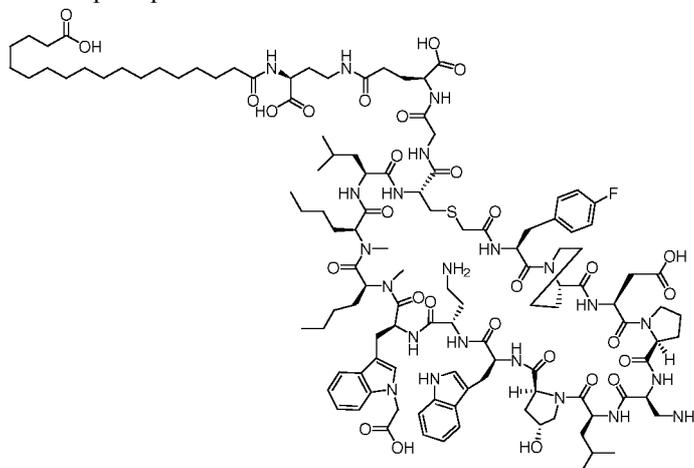


Соединение примера 13147 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-фторфенилаланин]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и два введения делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на *rotovar* и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-7-(4-фторбензил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,8,14-тетраоксо-2,5,9,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (17,72 мг, 6,60 мкмоль). Условие анализа 13A: *rt* 11,38 мин. Условие анализа 13B: *rt* 9,47 мин; ESI-HRMS(+) *m/z*. Рассчитано: 1214,6355 (M+2H); получено: 1214,6373 (M+2H).

Получение соединения примера 13148.

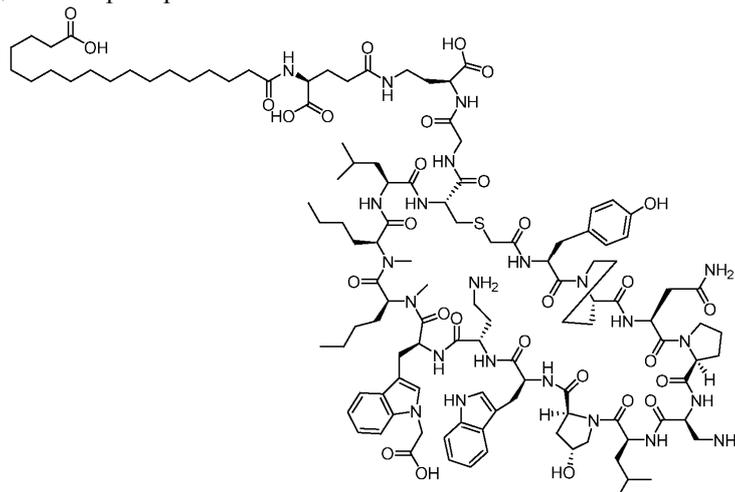


Соединение примера 13148 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-фторфенилаланин]-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Glu(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на *rotovar* и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-7-(4-фторбензил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,15-тетраоксо-2,5,10,14-тетраазагентакриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (13,42 мг, 4,77 мкмоль). Условие анализа 13A: *rt* 12,60 мин. Условие анализа 13B: *rt* 10,67 мин; ESI-HRMS(+) *m/z*. Рассчитано: 1221,6451 (M+2H); получено: 1221,6421 (M+2H).

Получение соединения примера 13149.

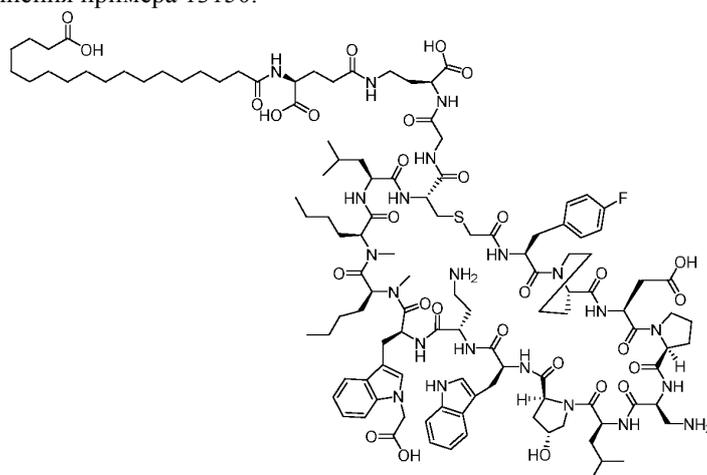


Соединение примера 13149 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-
[модифицированная смола 13C]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксibenзил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазапентагетраконтин-13-ил)-1,4,10,15-тетраоксо-2,5,9,14-тетраазагептриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (22,17 мг, 7,64 мкмоль). Условие анализа 13А: rt 11,04 мин. Условие анализа 13В: rt 9,76 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1220,1553 (M+2H); получено: 1220,1526 (M+2H).

Получение соединения примера 13150.

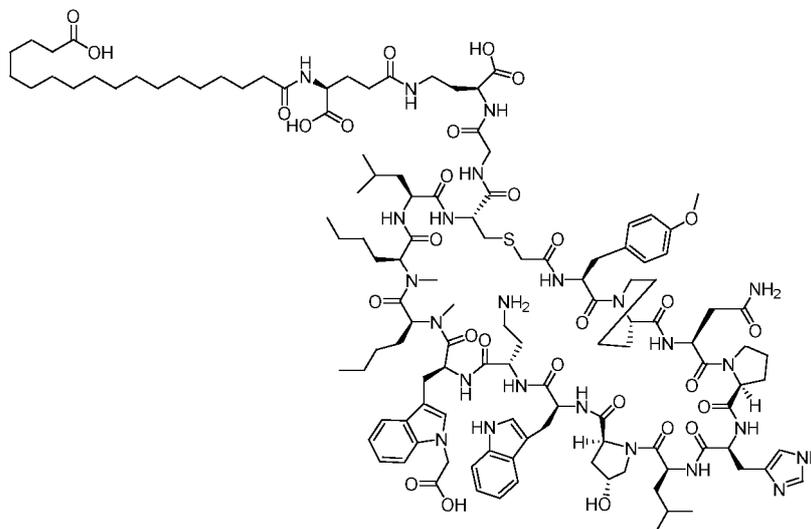


Соединение примера 13150 синтезировали в масштабе 0,1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-фторфенилаланин]-Pip-Asp-Pro-Dap-Lcu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[модифицированная смола 13C]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-7-(4-фторбензил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,10,15-тетраоксо-2,5,9,14-тетразагентриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (12.96 мг, 4,37 мкмоль). Условие анализа 13A: rt 12,52 мин. Условие анализа 13B: rt 10,61 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1221,6451 (M+2H); получено: 1221,6429 (M+2H).

Получение соединения примера 13151.

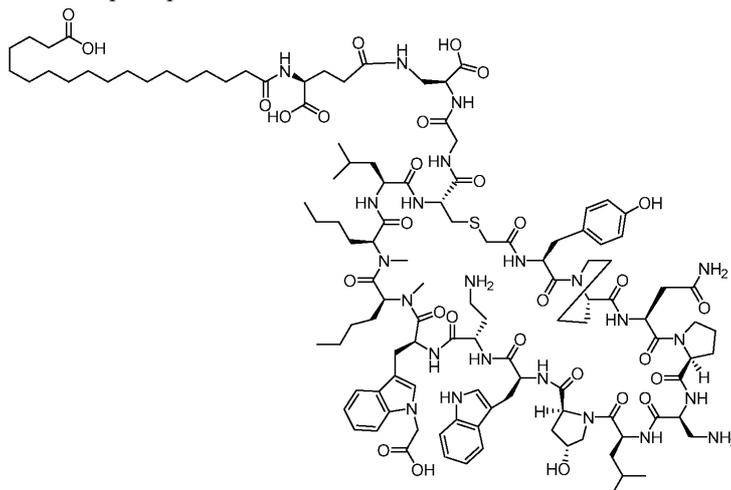


Соединение примера 13151 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-метоксифенилаланин]-Pip-Asn-Pro-His-Lcu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[модифицированная смола 13C]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,13S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-имидазол-4-ил)метил)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-16,39-диизобутил-7-(4-метоксибензил)-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,10,15-тетраоксо-2,5,9,14-тетразагентриаконтан-6,13,31-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (18.49 мг, 6,63 мкмоль). Условие анализа 13A: rt 11,80 мин. Условие анализа 13B: rt 10,12 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1252,6685 (M+2H); получено: 1252,6670 (M+2H).

Получение соединения примера 13152.

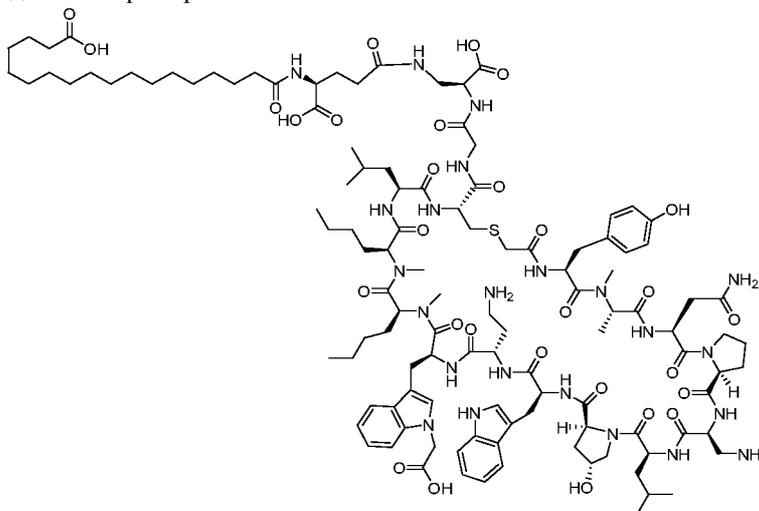


Соединение примера 13152 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-
[модифицированная смола 13D]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксibenзил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,14-тетраоксо-2,5,8,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновую кислоту, 2 TFA (20,36 мг, 6,90 ммоль, выход 6,90%). Условие анализа 13A: rt 10,51 мин. Условие анализа 13B: rt 9,22 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1213,1474 (M+2H); получено: 1213,1440 (M+2H).

Получение соединения примера 13153.

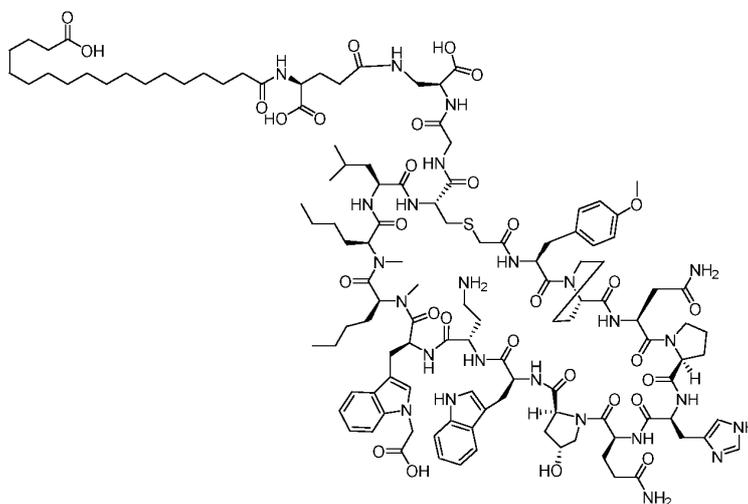


Соединение примера 13153 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-[N-Me]Ala-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly
[модифицированная смола 13D]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((6S,9S,12S,18R,21S,24S,27S,30S,33S,36S,38aS,40R,44S,47S,49aS)-36-((1H-индол-3-ил)метил)-6-(2-амино-2-оксоэтил)-33-(2-аминоэтил)-47-(аминометил)-24,27-дибутил-30-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-40-гидрокси-12-(4-гидроксибензил)-21,44-диизобутил-9,10,25,28-тетраметил-5,8,11,14,20,23,26,29,32,35,38,43,46,49-тетрадекаоксооктатетраконтагидродипирроло[2,1-g₁:2',1'-x] [1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-18-ил)-1,4,9,14-тетраоксо-2,5,8,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (21,88 мг, 7,91 мкмоль, выход 7,91%). Условие анализа 13A: rt 10,37 мин. Условие анализа 13B: rt 9,04 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1200,1396 (M+2H); получено: 1200,1373 (M+2H).

Получение соединения примера 13154.

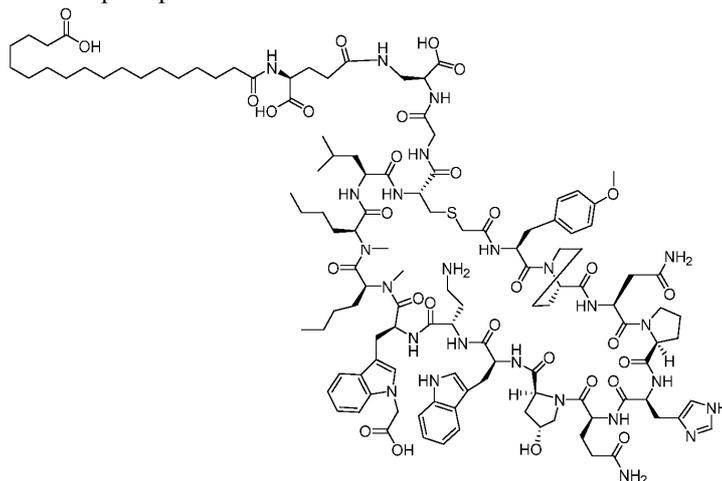


Соединение примера 13154 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-метоксифенилаланин]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[модифицированная смола 13D]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-имидазол-4-ил)метил)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-39-(3-амино-3-оксопропил)-28-(2-аминоэтил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-16-изобутил-7-(4-метоксибензил)-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,14-тетраоксо-2,5,8,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (6,71 мг, 2,209 мкмоль, выход 2,209%). Условие анализа 13A: rt 11,04 мин. Условие анализа 13B: rt 9,34 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1253,1480 (M+2H); получено: 1253,1443 (M+2H).

Получение соединения примера 13155.

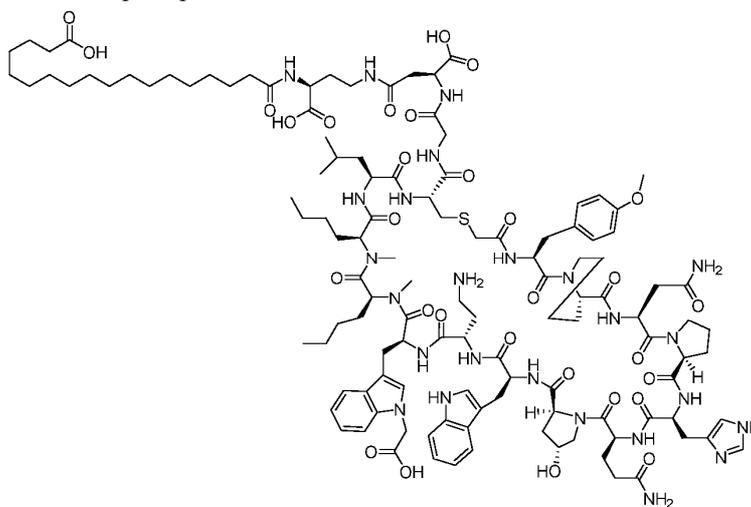


Соединение примера 13155 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-метоксифенилаланин]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[модифицированная смола 13D]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-имидазол-4-ил)метил)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-39-(3-амино-3-оксипропил)-28-(2-аминоэтил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-16-изобутил-7-(4-метоксибензил)-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,9,14-тетраоксо-2,5,8,13-тетраазатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (10,61 мг, 3,49 мкмоль, выход 3,49%). Условие анализа 13A: rt 11,19 мин. Условие анализа 13B: rt 9,48 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1253,6400 (M+2H); получено: 1253,6372 (M+2H).

Получение соединения примера 13156.

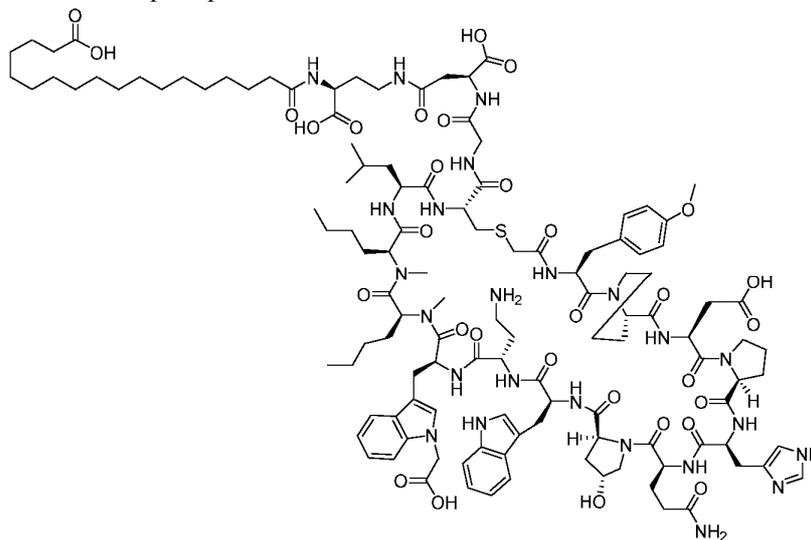


Соединение примера 13156 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-метоксифенилаланин]-Pip-Asn-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% АСN/0,1% TFA; В представляет собой 90% АСN/10% воды/0,1% TFA). АСN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-имидазол-4-ил)метил)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-39-(3-амино-3-оксопропил)-28-(2-аминоэтил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-16-изобутил-7-(4-метоксибензил)-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадеказациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,14-тетраоксо-2,5,9,13-тетразатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (10,73 мг, 3,53 мкмоль, выход 3,53%). Условие анализа 13А: rt 10,92 мин. Условие анализа 13В: rt 9,27 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1253,1480 (M+2H); получено: 1253,1448 (M+2H).

Получение соединения примера 13157.

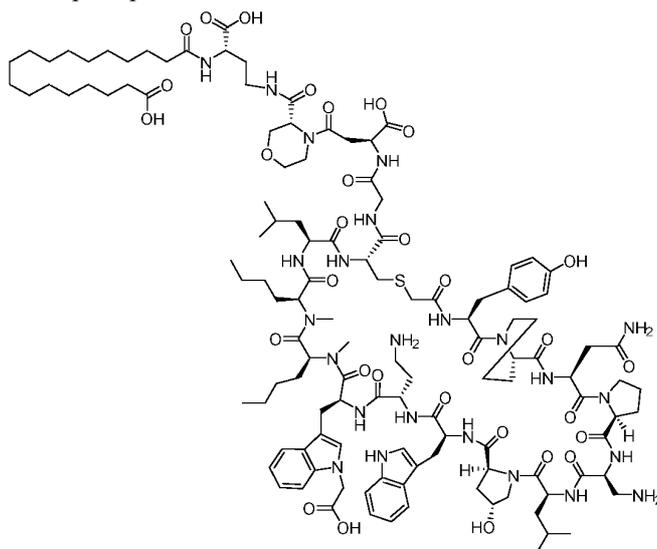


Соединение примера 13157 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-[пара-метоксифенилаланин]-Pip-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B].

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 Xselect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% АСN/0,1% TFA; В представляет собой 90% АСN/10% воды/0,1% TFA). АСN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,12S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-42-((1H-имидазол-4-ил)метил)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-39-(3-амино-3-оксопропил)-28-(2-аминоэтил)-19,22-дибутил-50-(карбоксиметил)-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-16-изобутил-7-(4-метоксибензил)-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадеказациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,14-тетраоксо-2,5,9,13-тетразатриаконтан-6,12,30-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (12,14 мг, 4,22 мкмоль, выход 4,22%). Условие анализа 13А: rt 11,09 мин. Условие анализа 13В: rt 9,42 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1253,6400 (M+2H); получено: 1253,6367 (M+2H).

Получение соединения примера 13158.

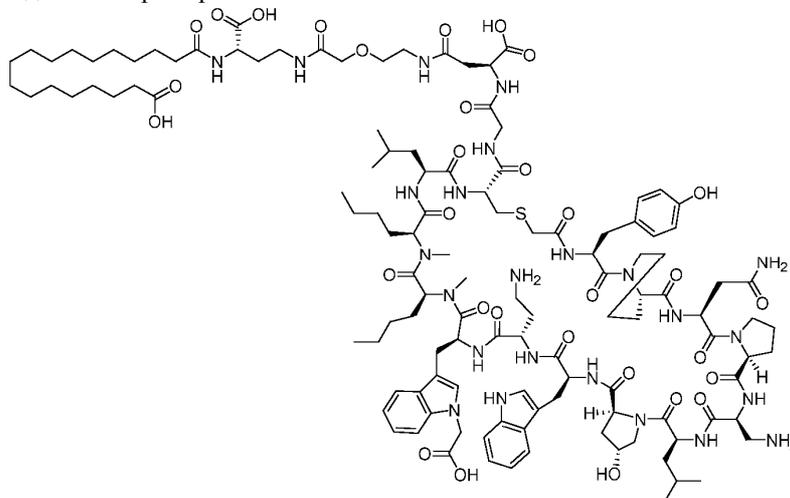


Соединение примера 13158 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[морфолин-3R-карбоновая кислота]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование 18-(((S)-3-((R)-4-((S)-3-(2-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетрактонтин-13-карбоксамидо)ацетидамо)-3-карбоксихпропаноил)морфолин-3-карбоксамидо)-1-карбоксихпропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты, 2 TFA (22,68 мг, 7,38 мкмоль, выход 7,38%). Условие анализа 13А: rt 10,15 мин. Условие анализа 13В: rt 8,82 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1269,6713 (M+2H); получено: 1269,6671 (M+2H).

Получение соединения примера 13159.



Соединение примера 13159 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали

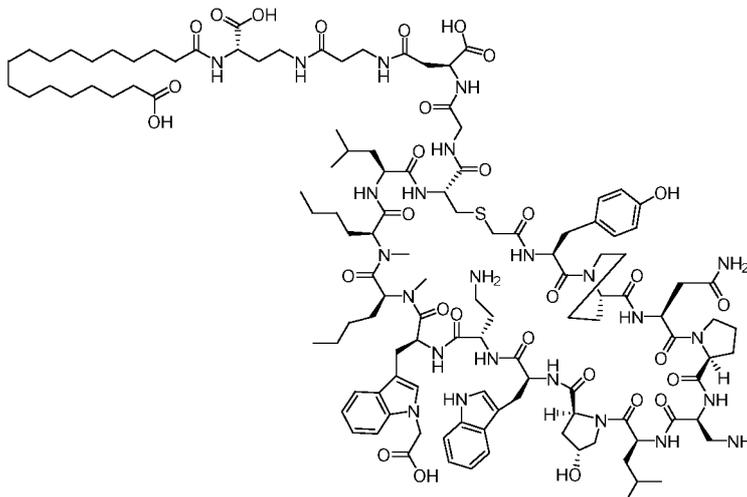
методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[2-(2-аминоэтокси)уксусную кислоту]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% АСN/0,1% TFA; В представляет собой 90% АСN/10% воды/0,1% TFA). АСN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,18S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксibenзил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,14,20-пентаоксо-12-окса-2,5,9,15,19-пентаазгексатриаконтан-6,18,36-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (12,14 мг, 3,97 мкмоль, выход 3,97%). Условие анализа

13A: rt 10,01 мин. Условие анализа 13B: rt 8,70 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1263,6713 (M+2H); получено: 1263,6668 (M+2H).

Получение соединения примера 13160.

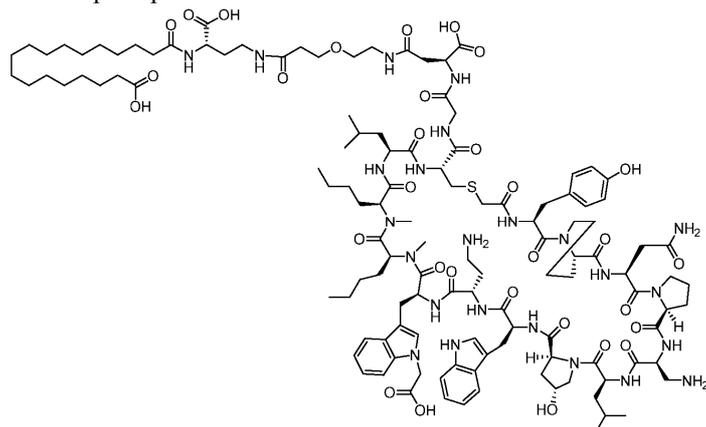


Соединение примера 13160 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-аминопропановая кислота]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B].

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% АСN/0,1% TFA; В представляет собой 90% АСN/10% воды/0,1% TFA). АСN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,16S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксibenзил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,12,18-пентаоксо-2,5,9,13,17-пентаазатетратриаконтан-6,16,34-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (11,56 мг, 4,03 мкмоль). Условие анализа 13A: rt 10,00 мин. Условие анализа 13B: rt 8,69 мин; ESI-HRMS(+) m/z. Рассчитано: 1248,6660 (M+2H); получено: 1248,6622 (M+2H).

Получение соединения примера 13161.

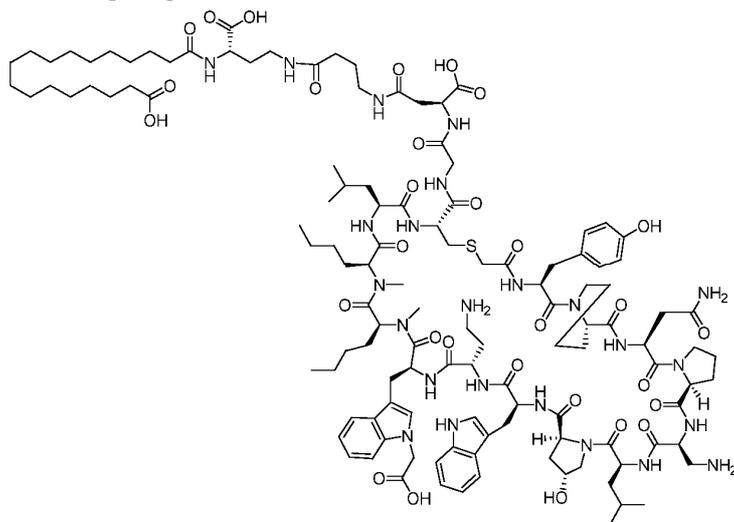


Соединение примера 13161 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-аминоэтокси)пропановая кислота]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B].

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,19S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрад екаоксопентаконтатригидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентатетраоконтин-13-ил)-1,4,8,15,21-пентаоксо-12-окса-2,5,9,16,20-пентаазагептатриаконтан-6,19,37-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (22,2 мг, 7,55 мкмоль, выход 7,55%). Условие анализа 13A: rt 10,01 мин. Условие анализа 13B: rt 8,69 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1270,6791 (M+2H); получено: 1270,6751 (M+2H).

Получение соединения примера 13162.

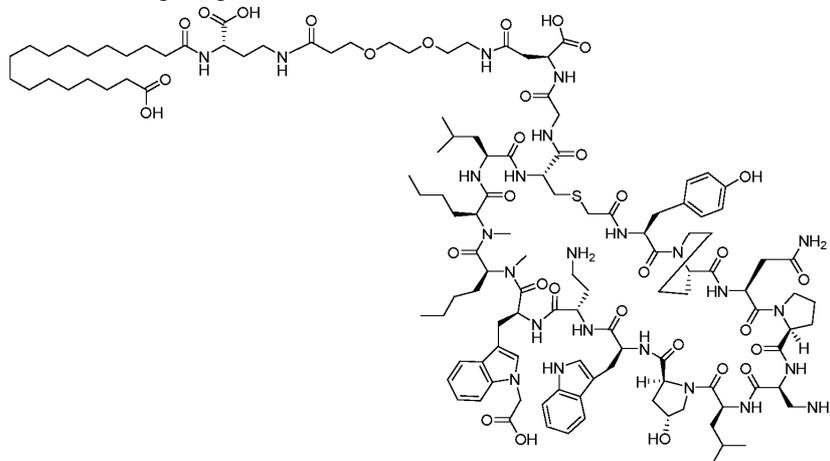


Соединение примера 13162 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[аминобутановую кислоту]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B] 4-

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,17S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрад еакокопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]гиатетрадекаазациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,13,19-пентаоксо-2,5,9,14,18-пентаазапентатриаконтан-6,17,35-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (17,91 мг, 6,08 мкмоль, выход 6,08%). Условие анализа 13A: rt 10,07 мин. Условие анализа 13B: rt 8,73 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1255,6738 (M+2H); получено: 1255,6692 (M+2H).

Получение соединения примера 13163.

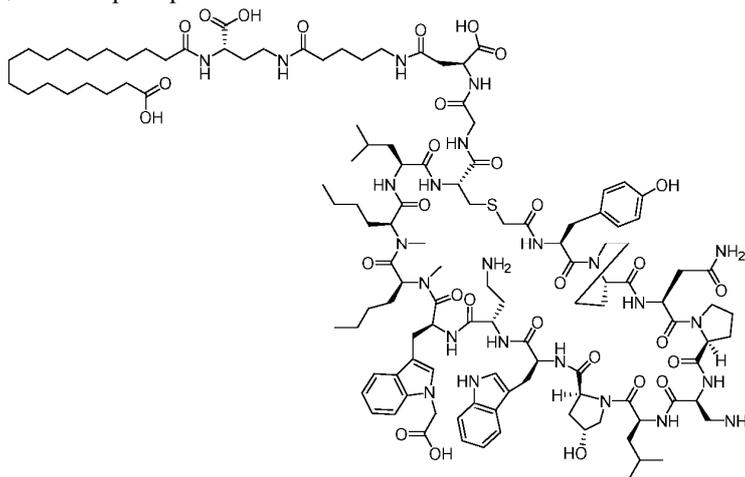


Соединение примера 13163 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[3-(2-(2-аминоэтокси)этокси)пропановая кислота]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на готовар и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,22S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксибензил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекакокопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]гиатетрадекаазациклопентатетраконтин-13-ил)-1,4,8,18,24-пентаоксо-12,15-диокса-2,5,9,19,23-пентаазатетраконтин-6,22,40-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (18,29 мг, 5,85 мкмоль, выход 5,85%). Условие анализа 13A: rt 10,00 мин. Условие анализа 13B: rt 8,68 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1292,6713 (M+2H); получено: 1292,6887 (M+2H).

Получение соединения примера 13164.

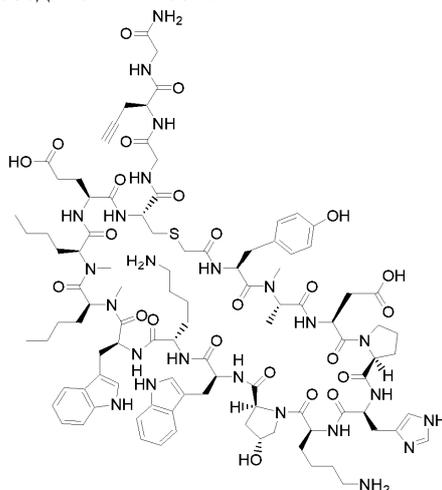


Соединение примера 13164 синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr-Pip-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-[N-Me]Nle-[N-Me]Nle-Leu-Cys-Gly-[5-аминопentanовую кислоту]-Asp(OtBu)-[модифицированная смола 13B]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: остаток разделяли и несколько введений делали в 30×150 XSelect CSH Преп. C18 5 мкм OBD колонку, 40 мл/мин, 20-65% В в течение 25 мин, 5 мин при 100% В, 5 мин при 20% В (А представляет собой 90% воды/10% ACN/0,1% TFA; В представляет собой 90% ACN/10% воды/0,1% TFA). ACN удаляли из фракций на rotovar и водную часть лиофилизировали. Данные анализа подтверждали образование (6S,18S)-1-((7S,13R,16S,19S,22S,25S,28S,31S,33aS,35R,39S,42S,44aS,50S,52aR)-31-((1H-индол-3-ил)метил)-50-(2-амино-2-оксоэтил)-28-(2-аминоэтил)-42-(аминометил)-19,22-дибутил-25-((1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)метил)-35-гидрокси-7-(4-гидроксibenзил)-16,39-диизобутил-20,23-диметил-6,9,15,18,21,24,27,30,33,38,41,44,49,52-тетрадекаоксопентаконтагидро-1H-пиридо[1,2-g]дипирроло[1,2-m:1',2'-v][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43]тиатетрадекаазациклопентагетраконтин-13-ил)-1,4,8,14,20-пентаоксо-2,5,9,15,19-пентаазазексатриаконтан-6,18,36-трикарбоновой кислоты, 2 TFA (10,63 мг, 3,48 мкмоль, выход 3,48%). Условие анализа 13A: rt 10,06 мин. Условие анализа 13B: rt 8,73 мин; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1262,6816 (M+2H); получено: 1262,6773 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400A.



Промежуточное соединение 1400A

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

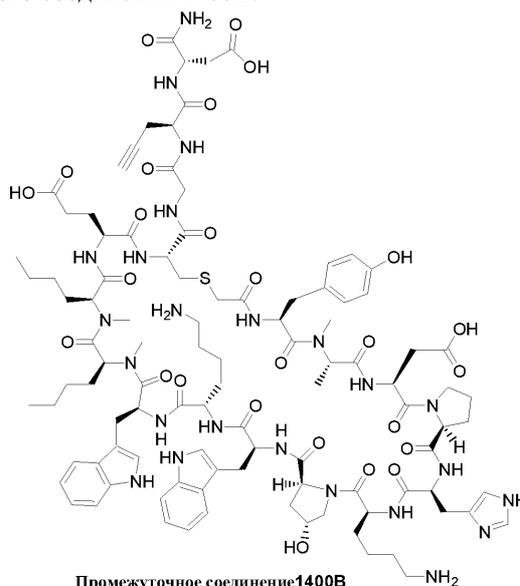
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]-Gly

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очища-

ли следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 97,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1046,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,05 мин; ESI-MS(+) m/z 1046,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1046,5091 (M+2H); получено: 1046,5058 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400В.



Промежуточное соединение 1400В

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

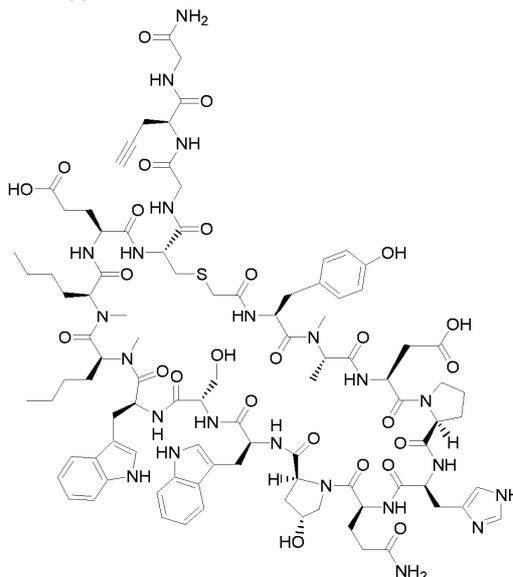
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-

Gly-[(S)-пропаргилглицин]-Asp

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 59,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,69 мин; ESI-MS(+) m/z 1076,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 1076,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1075,5118 (M+2H); получено: 1075,5094 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400С.



Промежуточное соединение 1400С

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

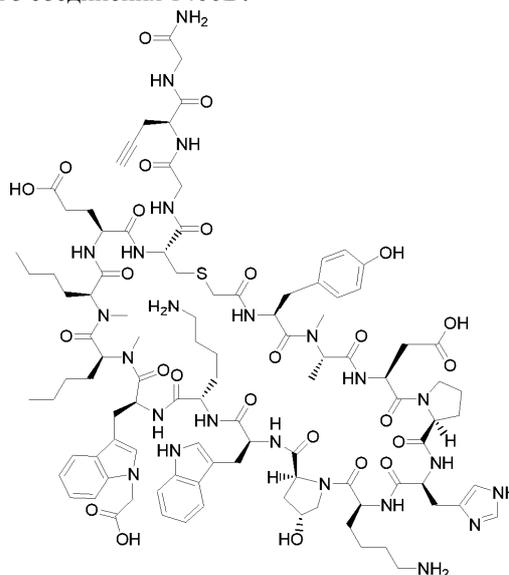
ClAc-Trp-mAla-Asp-Pro-His-Gln-Hyp-Trp-Ser-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]-Gly.

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 20,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие анализа А: время удерживания=1,40 мин; ESI-MS(+) m/z 1026,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 1026,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1025,9594 (M+2H); получено: 1025,9591 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400D.



Промежуточное соединение 1400D

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

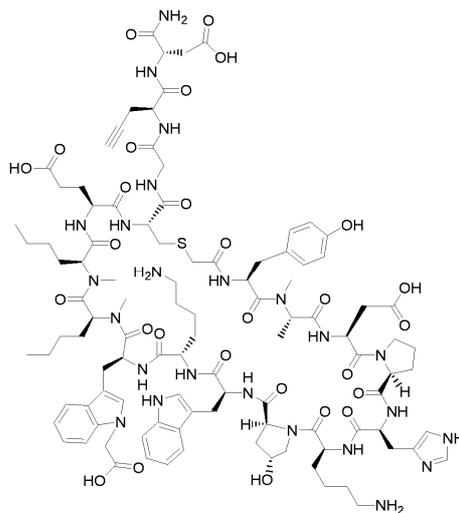
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-«Trp»-mNle-mNle-Glu-

Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]-Gly

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 57,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,16 мин; ESI-MS(-) m/z 1076,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,23 мин; ESI-MS(+) m/z 1076,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1075,5118 (M+2H); получено: 1075,5086 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400E.



Промежуточное соединение 1400E

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

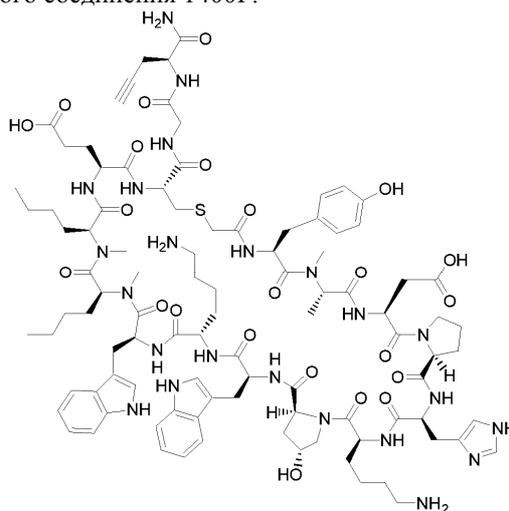
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-«Trp»-mNle-mNle-Glu-

Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]-Asp

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 66,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 94%.

Условие анализа А: время удерживания=1,12 мин; ESI-MS(-) m/z 1105,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,19 мин; ESI-MS(+) m/z 1105,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1104,5146 (M+2H). Получено: 1104,5115 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400F.



Промежуточное соединение 1400F

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

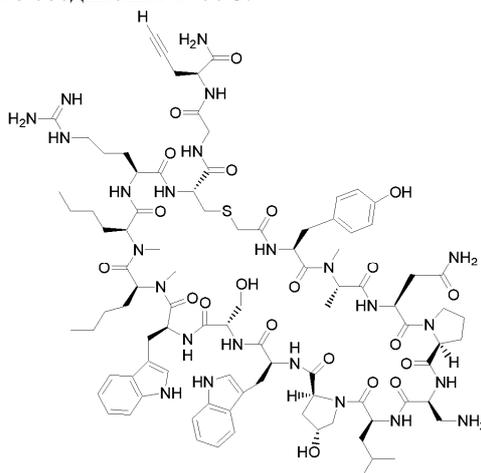
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-Trp-mNle-mNle-Glu-Cys-

Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанным методикам соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 87,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1019,0 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,53 мин; ESI-MS(+) m/z 1018,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1017,9984 (M+2H); получено: 1017,9944 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400G.



Промежуточное соединение 1400G

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr-mAla-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-Trp-mNle-mNle-Arg-Cys-

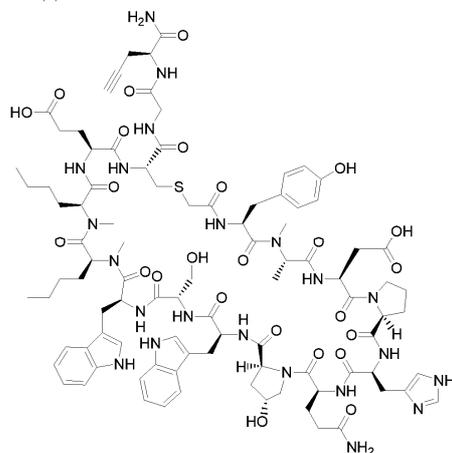
Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин.

Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 44,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

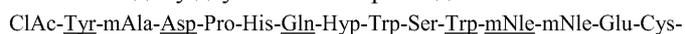
Условие анализа А: время удерживания=1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 977,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,16 мин; ESI-MS(+) m/z 977,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 977,4933 (M+2H); получено: 977,4906 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400H.



Промежуточное соединение 1400H

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

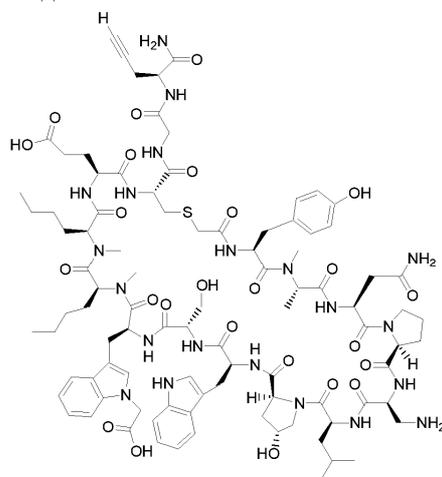


Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 5-45% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 23,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие анализа А: время удерживания=1,45 мин; ESI-MS(+) m/z 997,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,87 мин; ESI-MS(+) m/z 997,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 997,4487 (M+2H); получено: 997,4486 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400I.



Промежуточное соединение 1400I

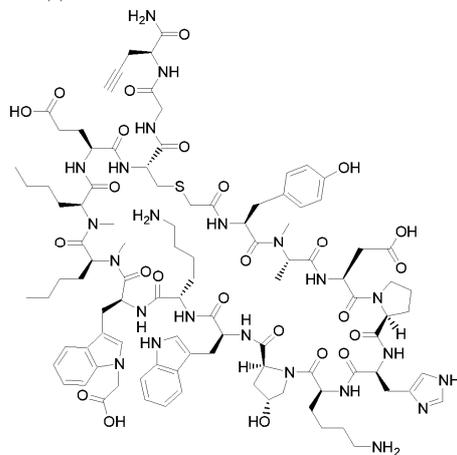
Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr-mAla-Asn-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Ser-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-mNle-mNle-E-Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-40% В в течение 20 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 42,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 98%.

Условие анализа А: время удерживания=1,26 мин; ESI-MS(+) m/z 993,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,68 мин; ESI-MS(+) m/z 993,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 992,9667 (M+2H); получено: 992,9660 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400J



Промежуточное соединение 1400J

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 2 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

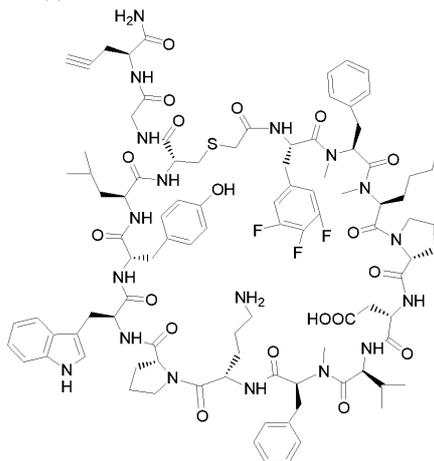
ClAc-Tyr-mAla-Asp-Pro-His-Lys-Hyp-Trp-Lys-[(S)-2-амино-3-(1-(карбоксиметил)-1H-индол-3-ил)пропановая кислота]-mNle-mNle-Glu-Cys-Gly-[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-40% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 78,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,25 мин; ESI-MS(+) m/z 1047,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

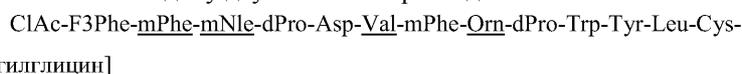
Условие анализа В: время удерживания=2,65 мин; ESI-MS(+) m/z 1047,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1047,0011 (M+2H); получено: 1046,9960 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400K.



Промежуточное соединение 1400K

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

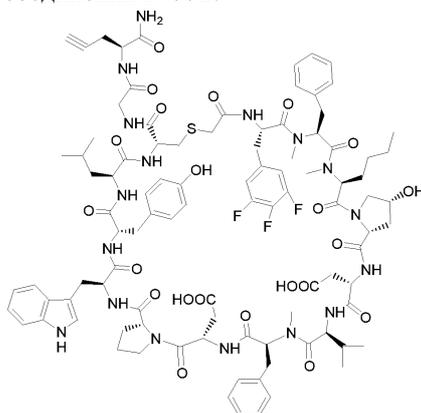


После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 88,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

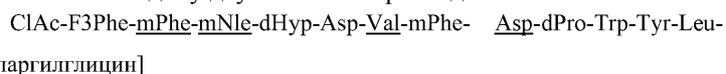
Условие анализа А: время удерживания=1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 975,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа В: время удерживания=3,25 мин; ESI-MS(+) m/z 975,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 974,4593 (M+2H); получено: 974,4571 (M+2H).

Получение промежуточного соединения 1400L.



Промежуточное соединение 1400L

Следующий пептид синтезировали в масштабе, 1 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.



После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 50-90% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 70,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,47 мин; ESI-MS(+) m/z 983,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,74 мин; ESI-MS(+) m/z 983,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 982,9306 (M+2H); получено: 982,9300 (M+2H).

Данные анализа.

Масс-спектрометрия: "ESI-MS(+)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-MS(-)" означает масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(+)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации положительно-заряженных ионов; "ESI-HRMS(-)" означает высокоэффективную масс-спектрометрию с ионизацией электростатическим распылением, проводимую в режиме регистрации отрицательно-заряженных ионов. Обнаруженные массы приводят после условного обозначения "m/z". Соединения с точными массами более 1000 часто определяют как двухзарядные или трехзарядные ионы.

Условие анализа А:

колонка: Waters BEH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа В:

колонка: Waters BEH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ ацетатом аммония; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа С:

Колонка: Waters Aquity UPLC BEH C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода:0,05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил:0,05% TFA; температура: 40°C; градиент: 2-98% В в течение 1,5 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа D:

Колонка: PHENOMENEX-LUNA 2,0×30 мм, 3 мкм; подвижная фаза А: 90% вода -10% метанол-0,1% TFA; подвижная фаза В: 10% вода - 90% метанол-0,1% TFA; градиент: 0-100% В в течение 2 мин, затем выдерживание в течение 1-4 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа E:

колонка: XBridge Phenyl, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 5-100% В в течение 15 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа F:

колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В в течение 30 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа G:

Колонка: Waters CSH C18, 2,0×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; температура: 50°C; градиент: 0% В, 0-100% В в течение 3 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 1 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа H:

колонка: XBridge C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-100% В в течение 18 мин; поток: 0,5 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа I:

Колонка: XSelectCSH C18, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

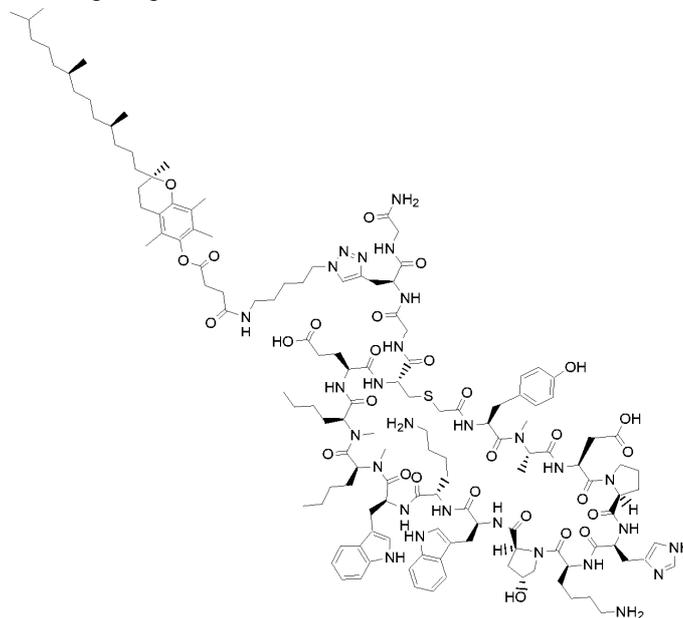
Условие анализа J:

колонка: Zorbax Bonus RP, 3,0×150 мм, размер частиц 3,5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% TFA; градиент: 10-100% В в течение 15 мин; поток: 1,0 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Условие анализа К:

колонка: Waters Aquity UPLC ВЕН C18, 2,1×50 мм, частицы размером 1,7 мкм; подвижная фаза А: 100% вода:0.05% TFA; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил:0.05%TFA; температура: 50°C; градиент: 2-98% В в течение 3,0 мин, затем выдерживание в течение 0,5 мин при 100% В; поток: 0,8 мл/мин; обнаружение: УФ при 220 нм.

Получение соединения примера 14051.

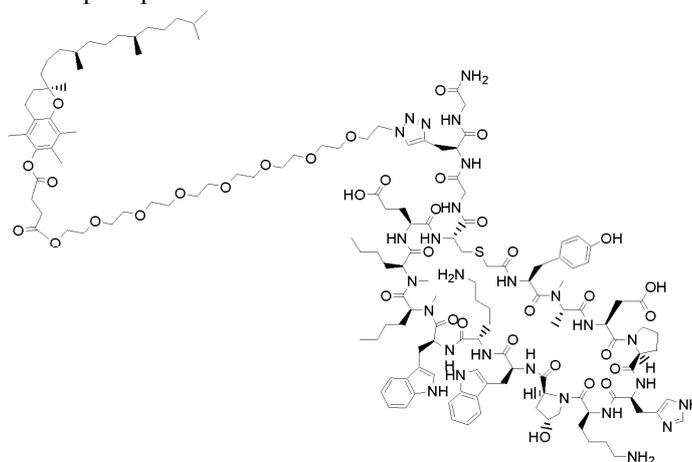


Соединение примера 14051

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400А (20 мг, 9,56 мкмоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (18,38 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 7,22 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,64 мин; ESI-MS(+) m/z 1367,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа D: время удерживания=2,48 мин; ESI-MS(+) m/z 1367,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14052.



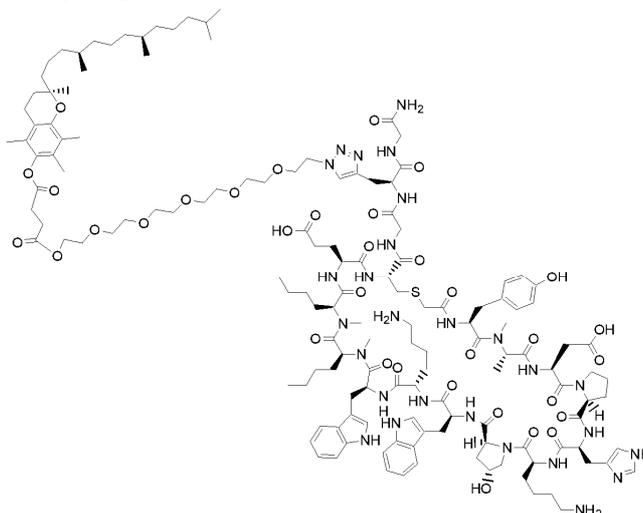
Соединение примера 14052

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400А (20 мг, 9,56 мкмоль) и 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-хроман-6-ил)сукцината (26,0 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Ко-

лонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 11 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1501,5 ($M + 2H$), наиболее распространенный ион; условие анализа D: время удерживания=2,63 мин; ESI-MS(+) m/z 1001,1 ($M + 3H$), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14053.

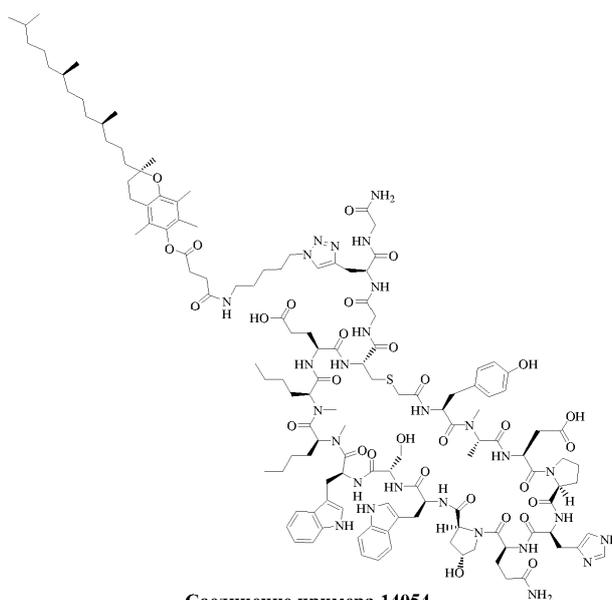


Соединение примера 14053

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400А (20 мг, 9,56 мкмоль) и 17-азидо-3,6,9,12,15-пентаоксагептадецила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (23,52 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем выдерживание в течение 7 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 5,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,66 мин; ESI-MS(+) m/z 1457,4 ($M + 2H$), наиболее распространенный ион; условие анализа D: время удерживания=3,22 мин; ESI-MS(+) m/z 971,8 ($M + 3H$), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14054.



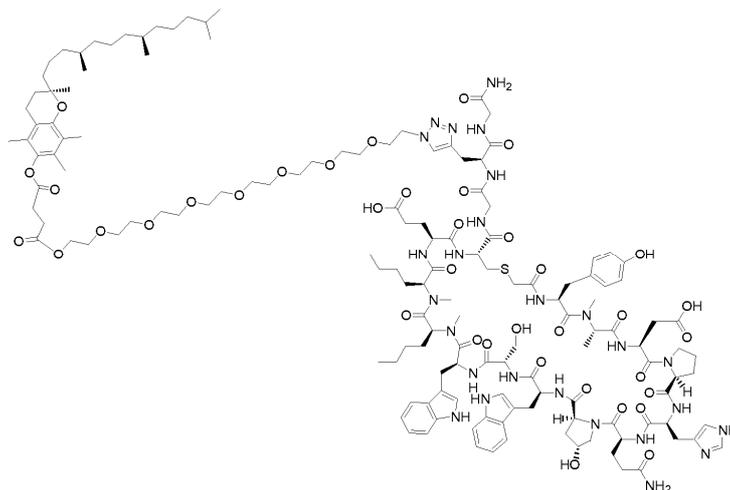
Соединение примера 14054

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400С (20 мг, 9,75 мкмоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-

оксобутаноата (18,38 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 8,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 1347,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа D: время удерживания=2,79 мин; ESI-MS(+) m/z 898,3 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14055.

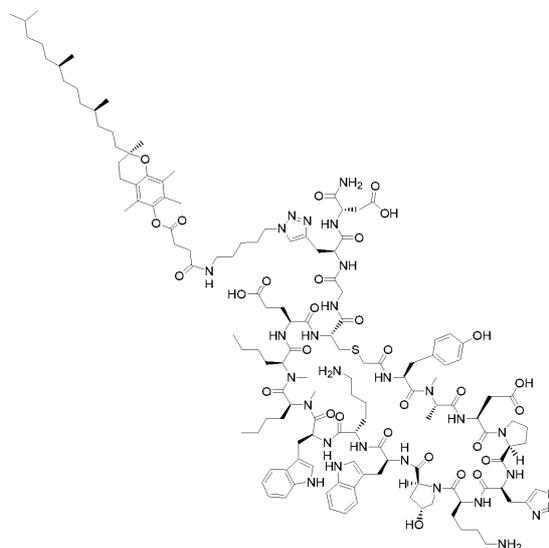


Соединение примера 14055

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400С (20 мг, 9,75 мкмоль) и 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)-хроман-6-ил)сукцината (26,6 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем удерживание в течение 15 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,82 мин; ESI-MS(+) m/z 1480,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа D: время удерживания=2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 1480,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14056.



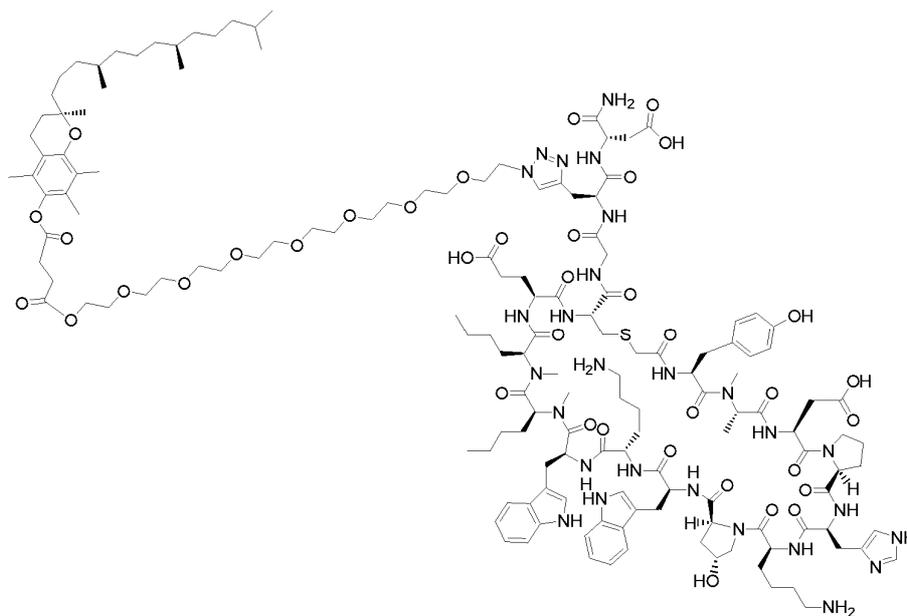
Соединение примера 14056

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400В (20 мг, 9,30 мкмоль) и (R)-

2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (17,88 мг, 0,028 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем выдерживание в течение 6 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 4,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,42 мин; ESI-MS(+) m/z 931,4 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14057.



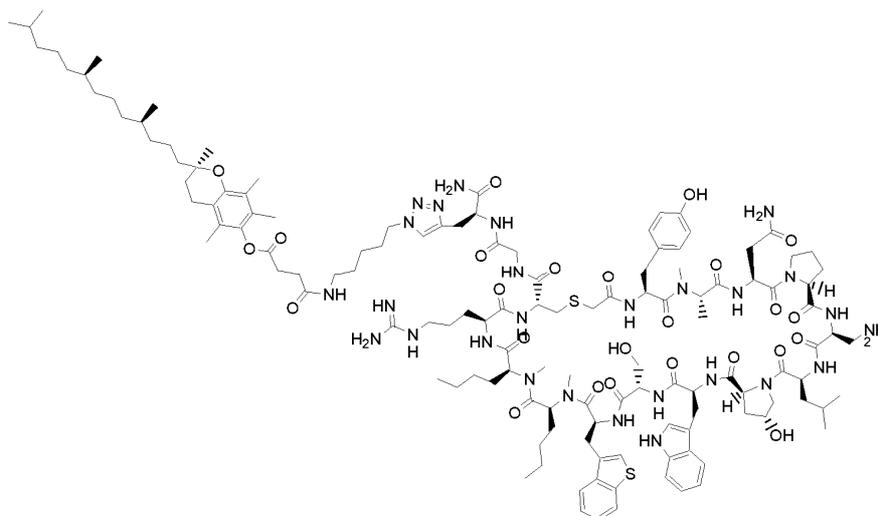
Соединение примера 14057

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400В (20 мг, 9,30 мкмоль) и 23-азидо-3,6,9,12,15,18,21-гептаоксатрикозила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (25,3 мг, 0,028 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости.

Выход продукта составлял 4,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа С: время удерживания=1,44 мин; ESI-MS(+) m/z 929,3 (M + 2H). Условие анализа D: время удерживания=2,66 мин; ESI-MS(+) m/z 929,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14058.

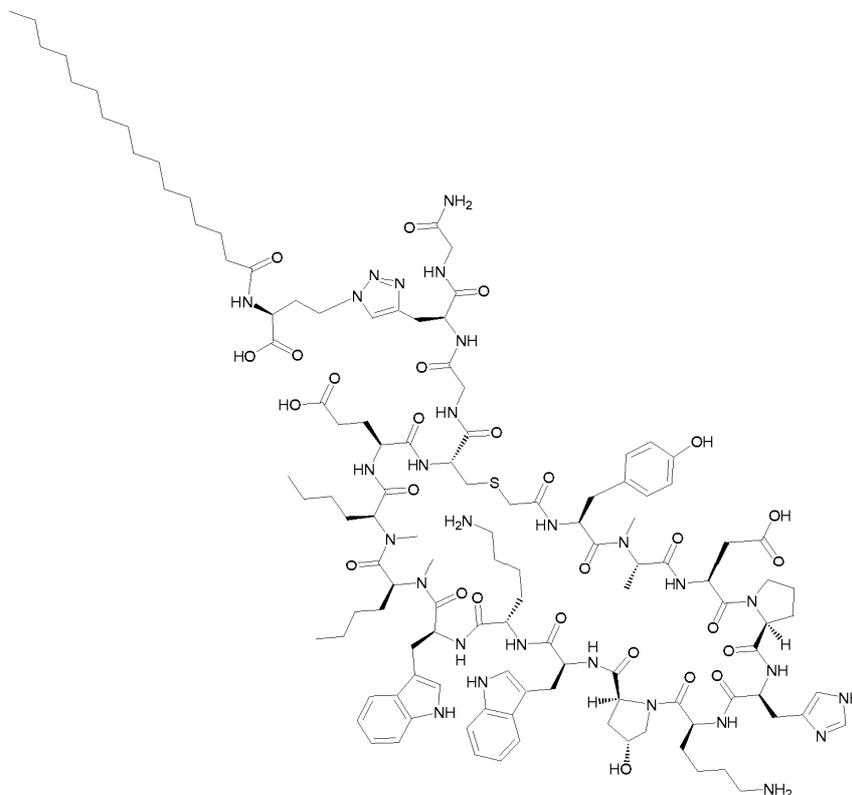


Соединение примера 14058

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300A (20 мг, 10,15 мкмоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (19,51 мг, 0,030 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% B, 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% B). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 1,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,77 мин; ESI-MS(+) m/z 1307,3 (M + 2H).

Получение соединения примера 14059.



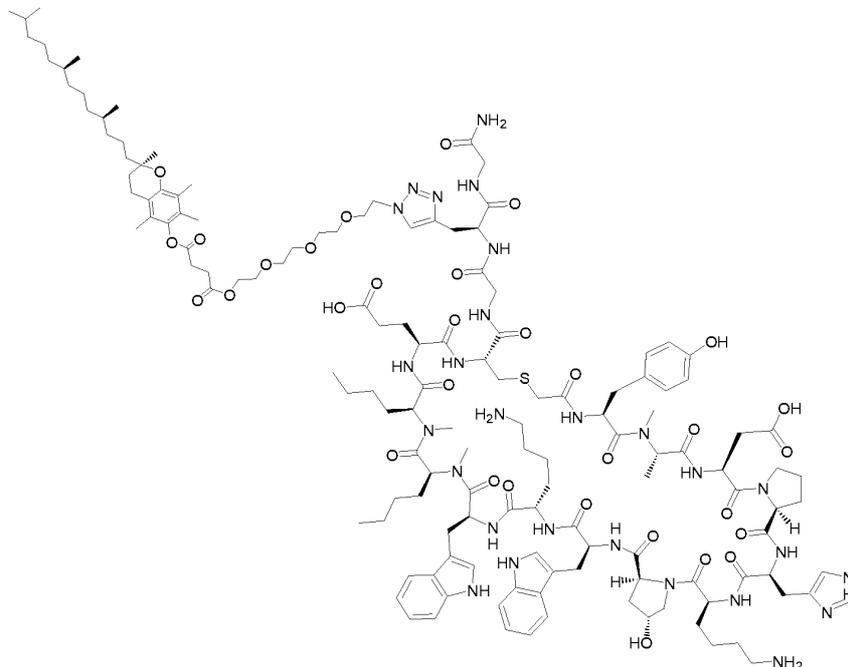
Соединение примера 14059

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400A (25 мг, 0,012 ммоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (13,71 мг, 0,036 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом

преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 30 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 1,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,32 мин; ESI-MS(+) m/z 1238,8 (M + 2H).

Получение соединения примера 14060.

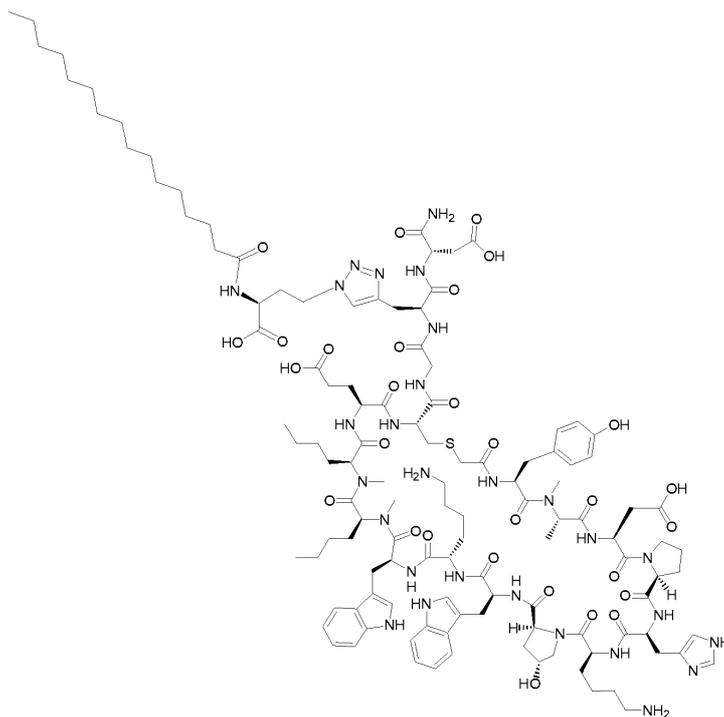


Соединение примера 14060

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400А (20 мг, 9,56 мкмоль) и 2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этила ((R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ил)сукцината (20,99 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 30 мин, затем удерживание в течение 3 мин при 100% В). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 1,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 1413,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14061.

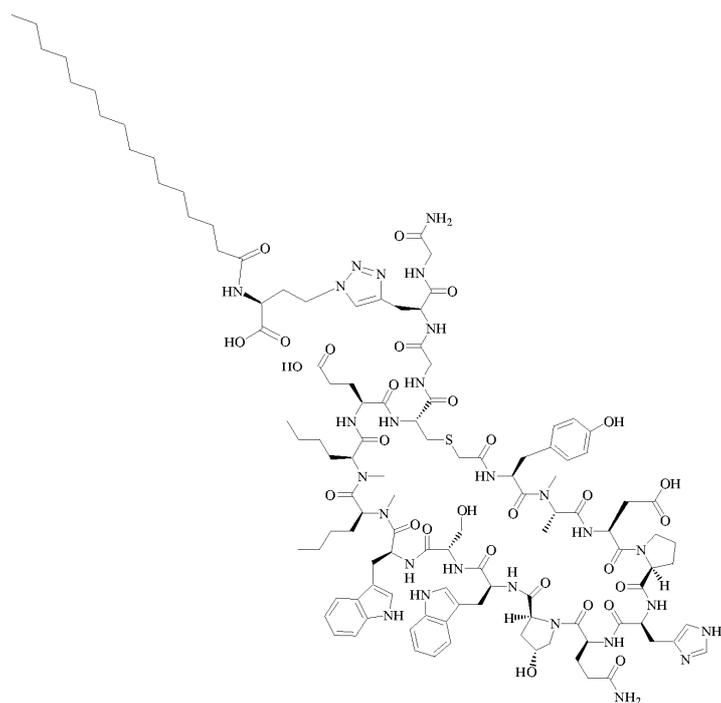


Соединение примера 14061

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400В (25 мг, 0,012 ммоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (13,34 мг, 0,035 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 30 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,31 мин; ESI-MS(+) m/z 1267,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14062.



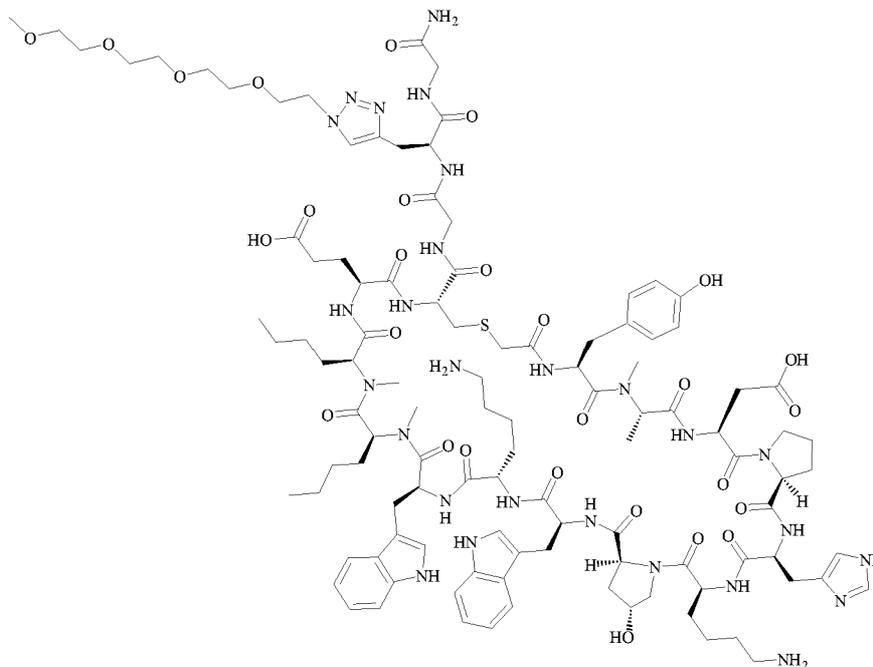
Соединение примера 14062

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400С (25 мг, 0,012 ммоль) и (S)-4-

азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (13,99 мг, 0,037 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% В, 30 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1217,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14063.

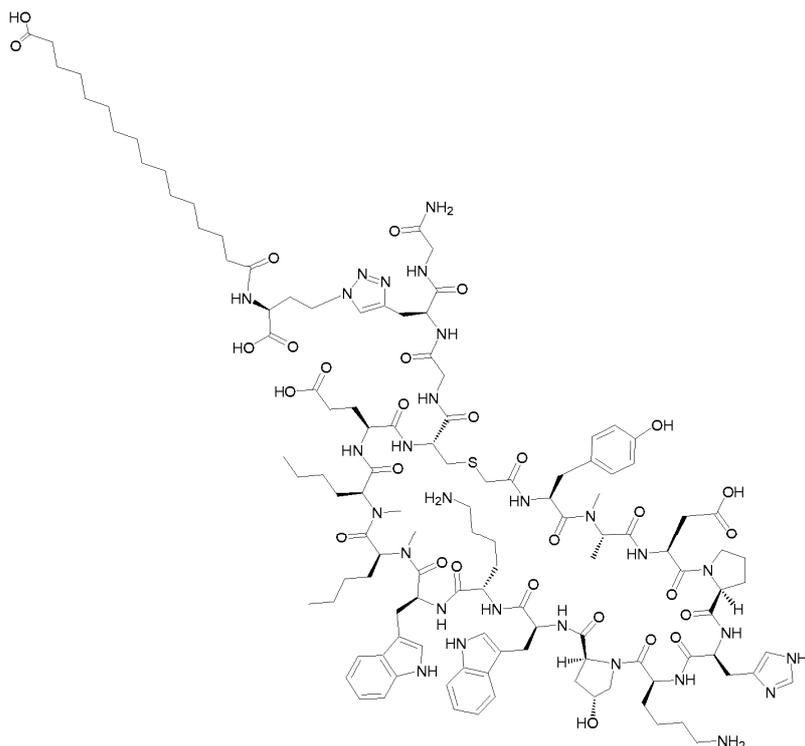


Соединение примера 14063

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400А (20 мг, 9,56 мкмоль) и 13-азидо-2,5,8,11-тетраоксатридекана (6,69 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 35-100% В, 45 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=1,83 мин; ESI-MS(+) m/z 1163,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14064.

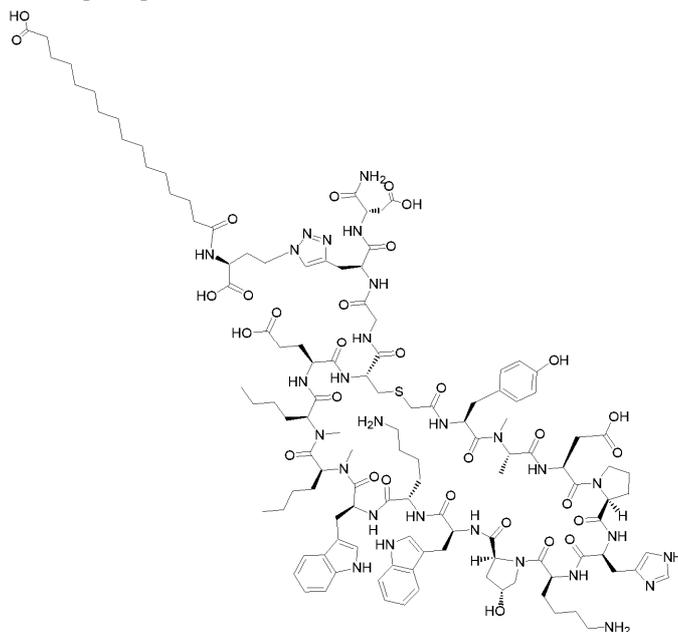


Соединение примера 14064

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400A (25 мг, 0,012 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (14,79 мг, 0,036 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 45-100% B, 40 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 20,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,09 мин; ESI-MS(+) m/z 1253,6 (M + 2H).

Получение соединения примера 14065.



Соединение примера 14065

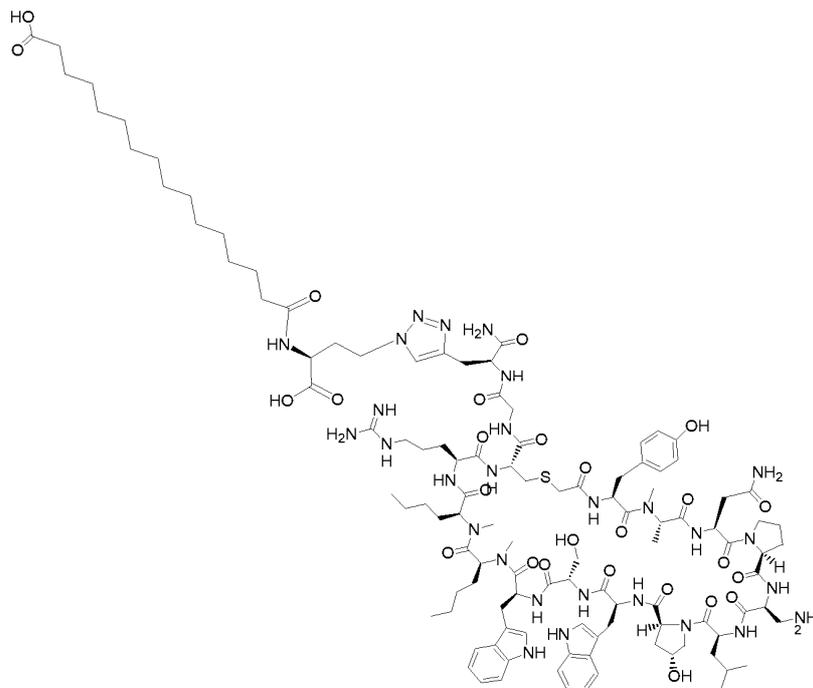
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400B (25 мг, 0,012 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (14,39 мг, 0,035 ммоль) как в опи-

санной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% В, 50 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости.

Выход продукта составлял 13,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,15 мин; ESI-MS(+) m/z 1282,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14066.

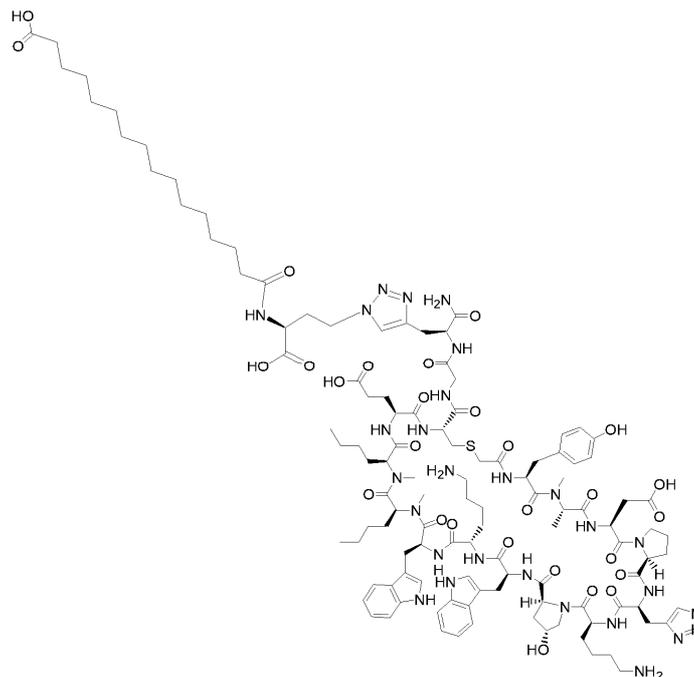


Соединение примера 14066

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400G (25 мг, 0,013 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (6,33 мг, 0,015 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель А=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель В=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-90% В, 60 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 10,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,18 мин; ESI-MS(+) m/z 1184,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14067.

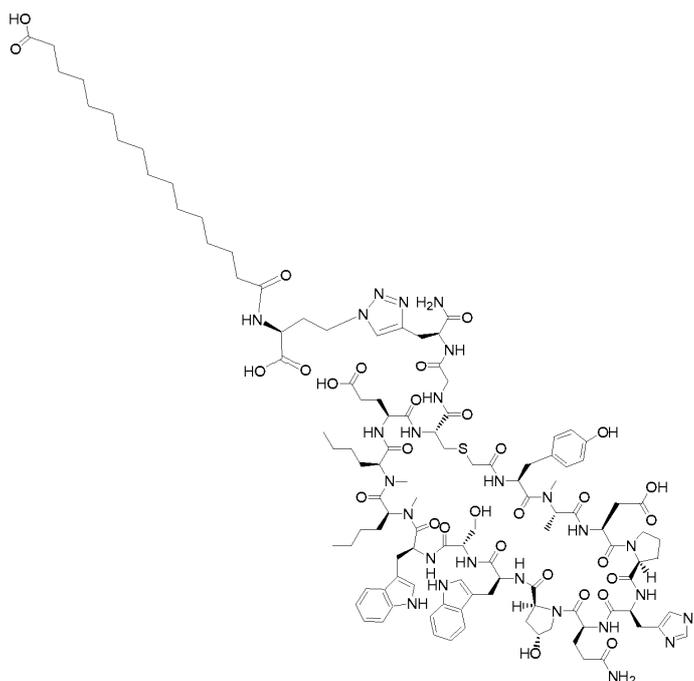


Соединение примера 14067

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400F (25 мг, 0,013 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,60 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-90% B, 60 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием в вакууме на высокой скорости. Выход продукта составлял 2,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,16 мин; ESI-MS(+) m/z 1225,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14068.



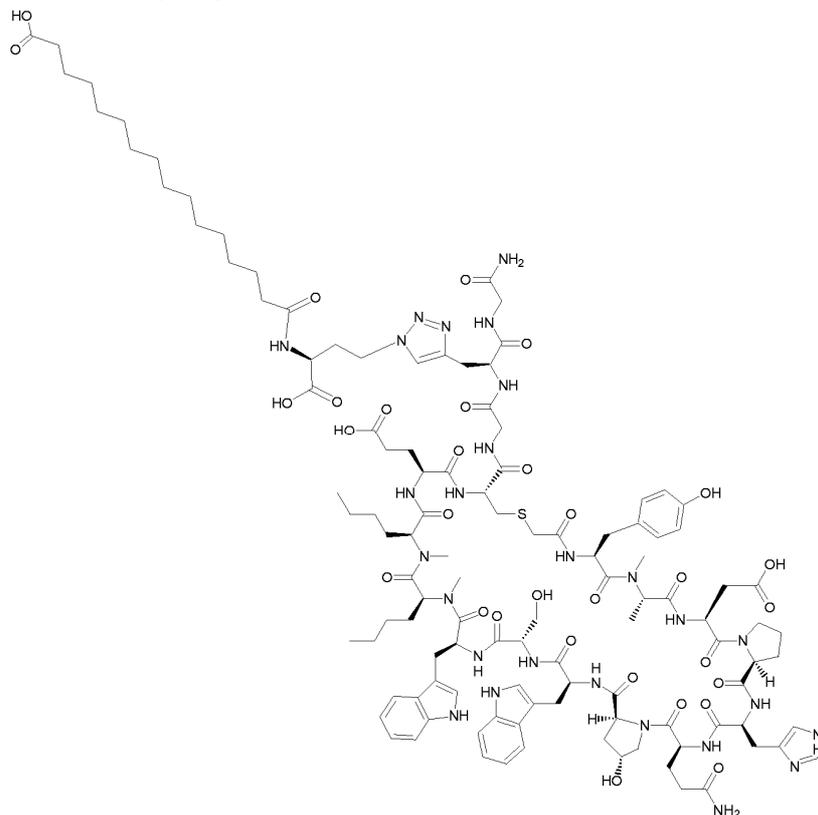
Соединение примера 14068

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400H (25 мг, 0,013 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (6,21 мг, 0,015 ммоль) как в описан-

ной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 15 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 6,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа В: время удерживания=1,76 мин; ESI-MS(+) m/z 1204,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион. ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1203,5830 (M+2H); получено: 1203,5818 (M+2H).

Получение соединения примера 14069.

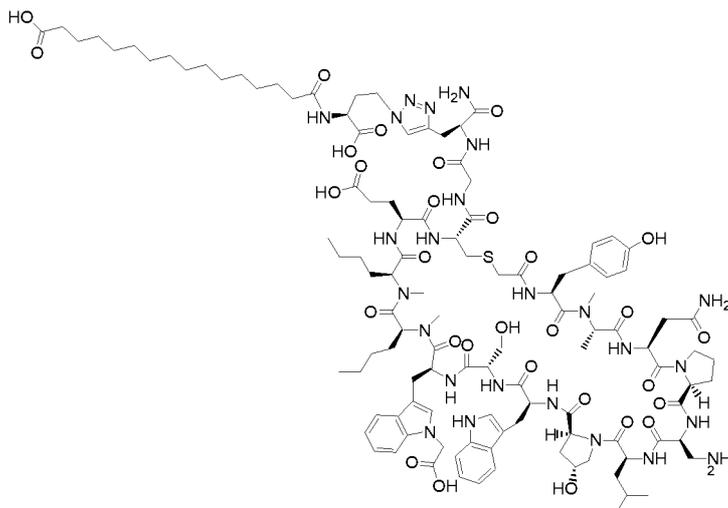


Соединение примера 14069

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400С (19,5 мг, 9,51 мкмоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксивпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (4,71 мг, 0,011 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Shield RP18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа В: время удерживания=1,75 мин; ESI-MS(+) m/z 1232,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион. ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1232,0937 (M+2H); получено: 1232,0902 (M+2H).

Получение соединения примера 14070.

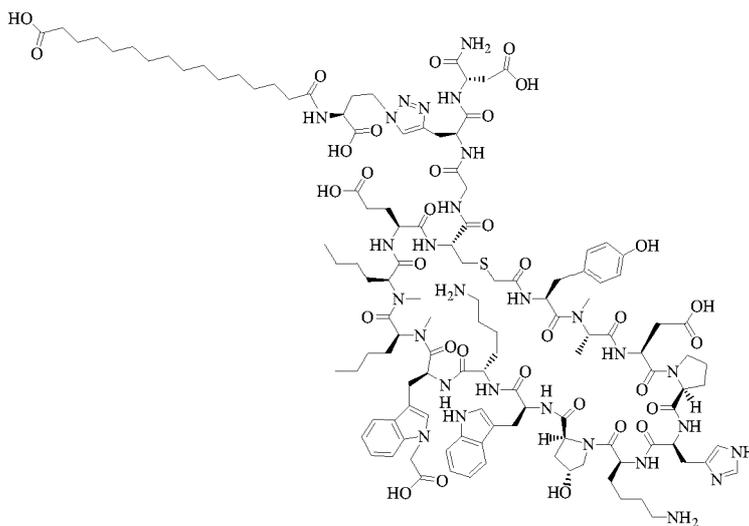


Соединение примера 14070

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400I (30 мг, 0,015 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксивпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,48 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 99%.

Условие анализа А: время удерживания=1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 1199,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 1199,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион. ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1199,1010 (M+2H); получено: 1199,1018 (M+2H).

Получение соединения примера 14071.



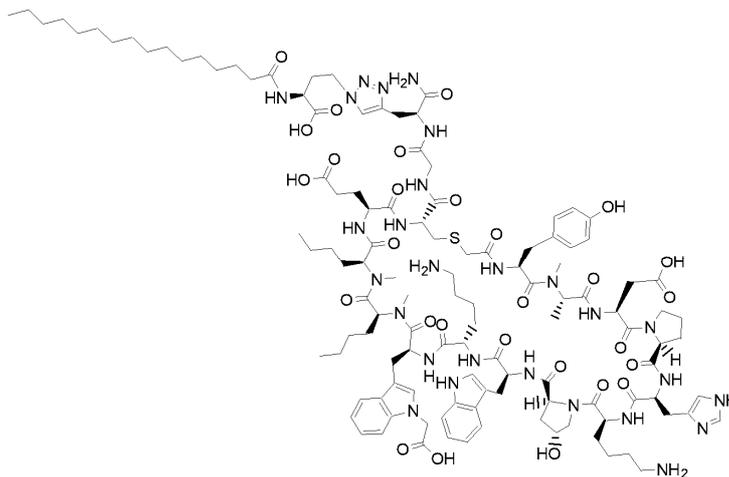
Соединение примера 14071

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400E (39 мг, 0,018 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксивпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (8,74 мг, 0,021 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18,

19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 14,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа А: время удерживания=1,32 мин; ESI-MS(+) m/z 874,5 (M + 3H). Условие анализа В: время удерживания=2,71 мин; ESI-MS(+) m/z 874,8 (M + 3H); ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1310,6489 (M+2H); получено: 1310,6461 (M+2H).

Получение соединения примера 14072.

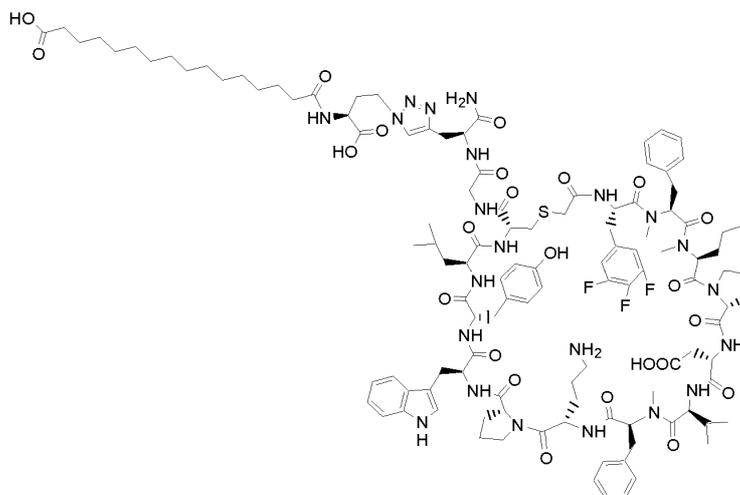


Соединение примера 14072

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400J (35 мг, 0,017 ммоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (7,68 мг, 0,020 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 55-95% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 9,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа А: время удерживания=1,80 мин; ESI-MS(+) m/z 826,1 (M + 3H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 1238,8 (M + 2H). ESI-HRMS(+) m/z : рассчитано: 1238,1483 (M+2H); получено: 1238,1484 (M+2H).

Получение соединения примера 14073.



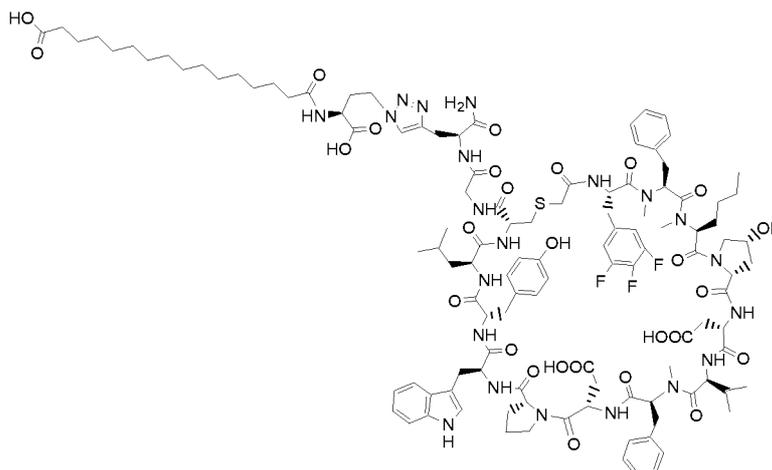
Соединение примера 14073

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400K (30 мг, 0,015 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксыпропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,62 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное

вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 60-100% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 12,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,92 мин; ESI-MS(+) m/z 1181,0 (M + 2H). Условие анализа В: время удерживания=3,12 мин; ESI-MS(+) m/z 1181,1 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1180,5936 (M+2H); получено: 1180,5931 (M+2H).

Получение соединения примера 14074.

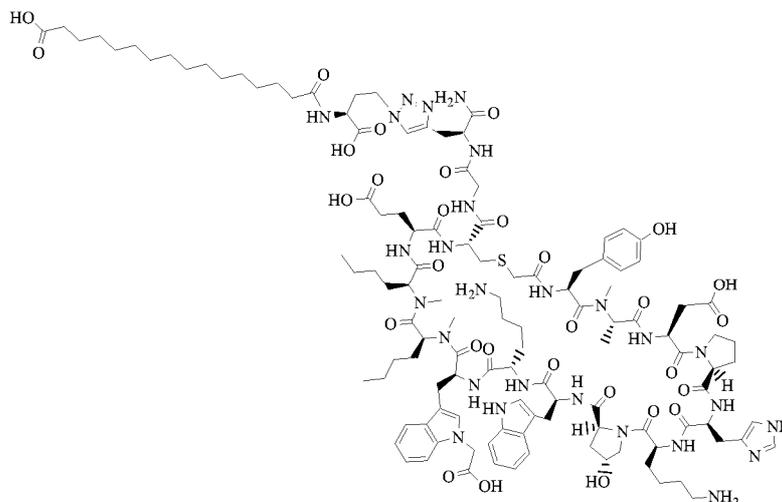


Соединение примера 14074

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400L (30 мг, 0,015 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,56 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,68 мин; ESI-MS(+) m/z 1189,5 (M + 2H). Условие анализа В: время удерживания=3,20 мин; ESI-MS(+) m/z 1189,5 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1189,0649 (M+2H); получено: 1189,0642 (M+2H).

Получение соединения примера 14075.



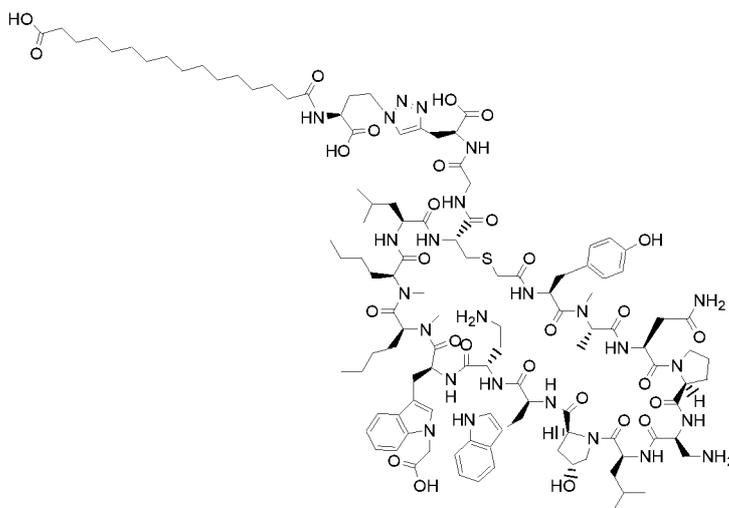
Соединение примера 14075

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400J (40 мг, 0,019 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (9,46 мг, 0,023 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное веще-

ство очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 0-35% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 5,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,34 мин; ESI-MS(+) m/z 936,2 (M + 2H). Условие анализа В: время удерживания=2,97 мин; ESI-MS(+) m/z 936,2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 960,9769 (M+2H); получено: 960,9749 (M+2H).

Получение соединения примера 14076.

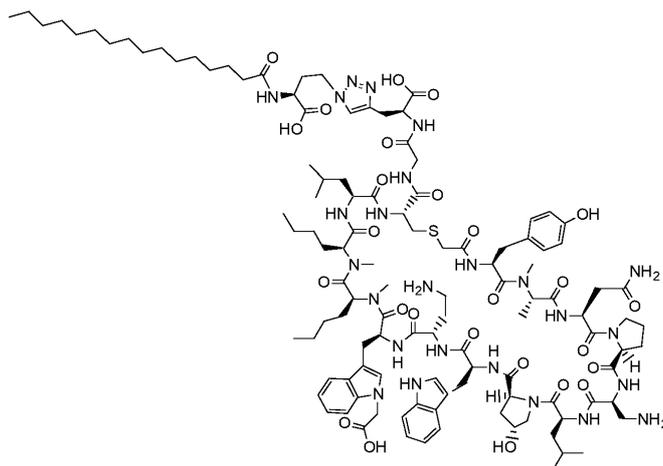


Соединение примера 14076

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (30 мг, 0,015 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,49 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,43 мин; ESI-MS(+) m/z 1198,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 1198,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14077.

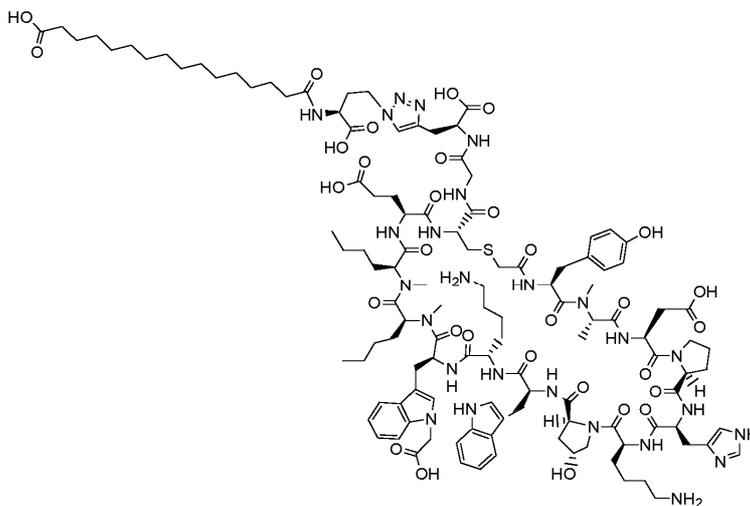


Соединение примера 14077

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (10 мг, 5,04 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (2,32 мг, 6,05 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,85 мин; ESI-MS(+) m/z 1184,2 (M + 2H); ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1003,5215 (M+2H); получено: 1003,5189 (M+2H).

Получение соединения примера 14078.

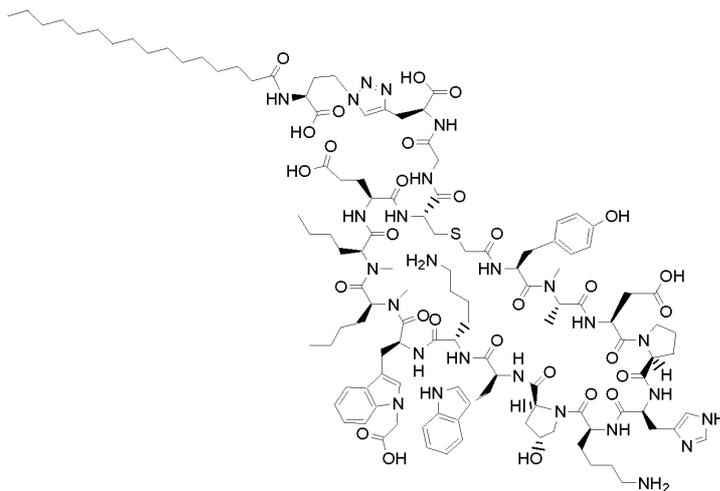


Соединение примера 14078

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300Y (30 мг, 0,014 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (7,09 мг, 0,017 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 10,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа А: время удерживания=1,28 мин; ESI-MS(+) m/z 836,3 (M + 3H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=2,35 мин; ESI-MS(+) m/z 836,8 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14079.

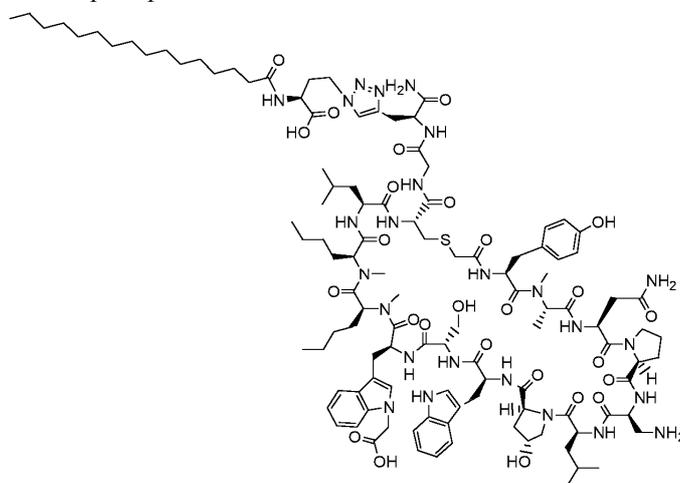


Соединение примера 14079

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300Y (10 мг, 4,77 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (2,19 мг, 5,73 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа А: время удерживания=1,50 мин; ESI-MS(+) m/z 1239,5 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14080.

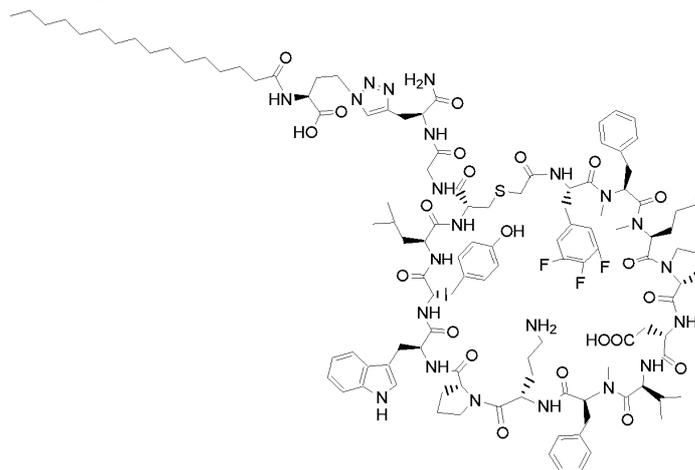


Соединение примера 14080

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300X (8 мг, 4,06 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (1,87 мг, 4,87 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа А: время удерживания=2,12 мин; ESI-MS(+) m/z 1176,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14081.

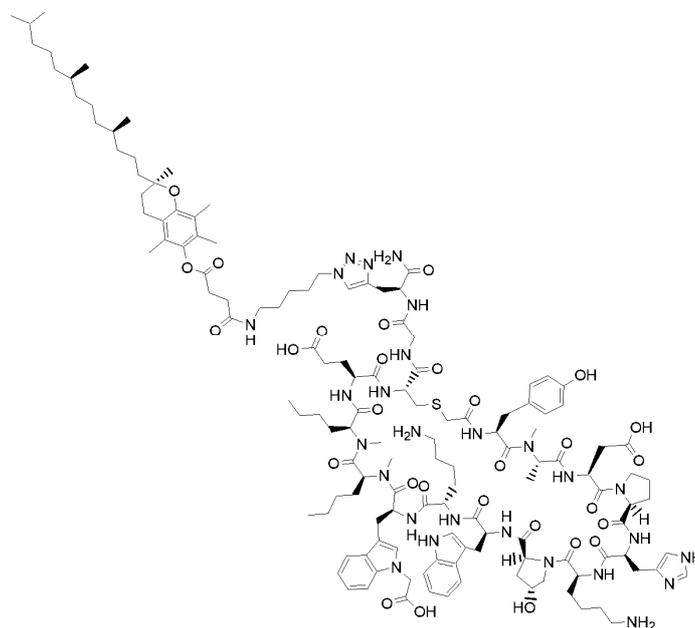


Соединение примера 14081

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400K (10 мг, 5,13 мкмоль) и (S)-4-азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (2,36 мг, 6,16 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,5 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 1166,0 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14082.



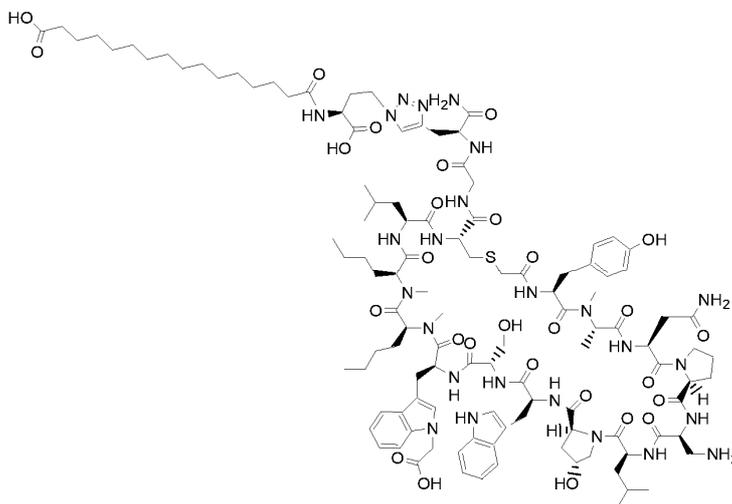
Соединение примера 14082

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400J (48 мг, 0,023 ммоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (17,64 мг, 0,028 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 60-100% В в течение 25 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS

при следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 38-78% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа С: время удерживания=1,62 мин; ESI-MS(+) m/z 912,8 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14083.

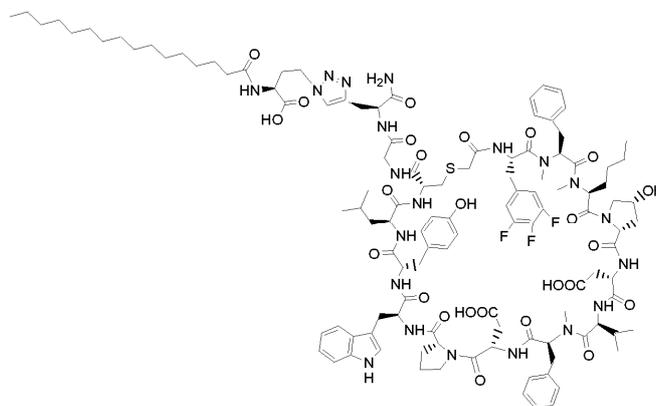


Соединение примера 14083

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300X (26 мг, 0,013 ммоль) и (S)-16-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-16-оксогексадекановой кислоты (6,54 мг, 0,016 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 3,1 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,42 мин; ESI-MS(+) m/z 1191,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион. Условие анализа В: время удерживания=2,86 мин; ESI-MS(+) m/z 1191,6 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14084.



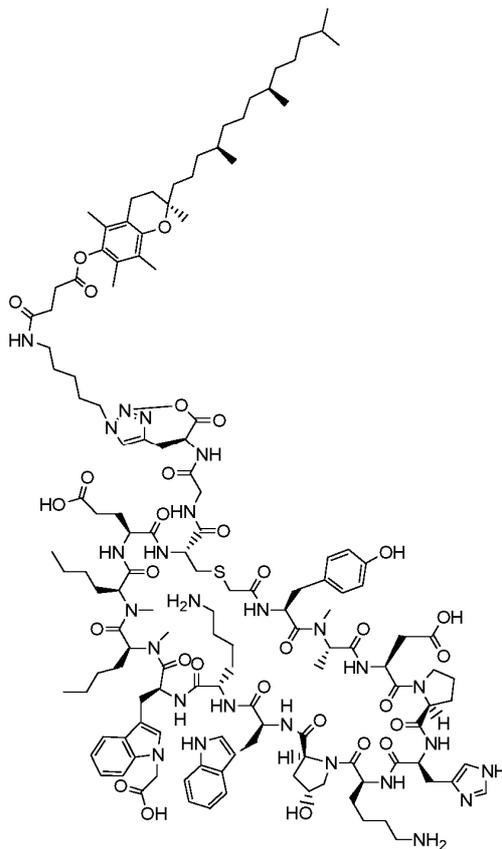
Соединение примера 14084

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400L (10 мг, 5,09 мкмоль) и (S)-4-

азидо-2-пальмитамидобутановой кислоты (2,34 мг, 6,11 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 1175,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,10 мин; ESI-MS(+) m/z 1175,7 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14085.

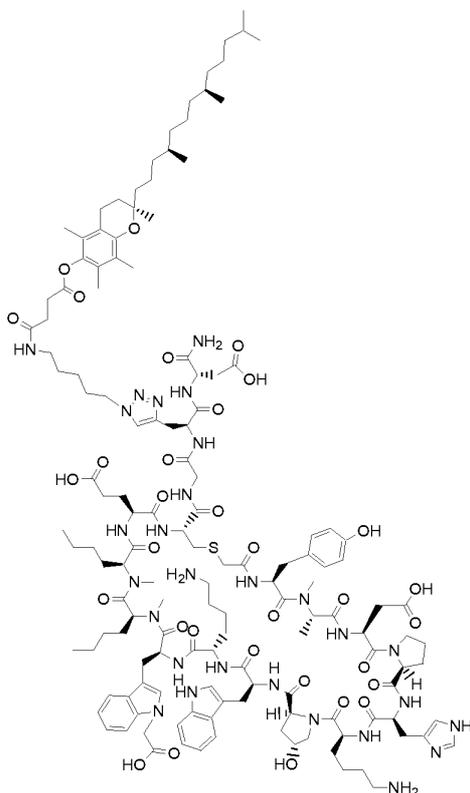


Соединение примера 14085

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300Y (54,8 мг, 0,026 ммоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (20,12 мг, 0,031 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 40-80% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 15,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа С: время удерживания=1,87 мин; ESI-MS(+) m/z 912,8 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14086.

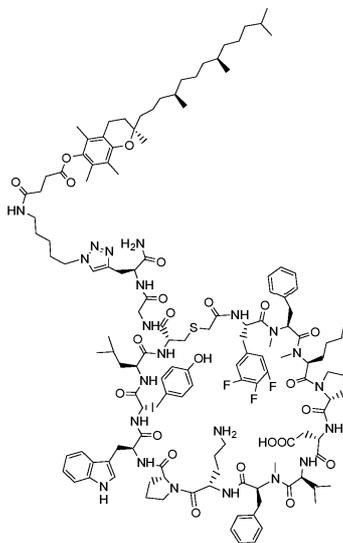


Соединение примера 14086

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400E (48,5 мг, 0,022 ммоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (16,89 мг, 0,026 ммоль) как в описанной выше методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 18,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа С: время удерживания=2,90 мин; ESI-MS(+) m/z 951,3 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14087.



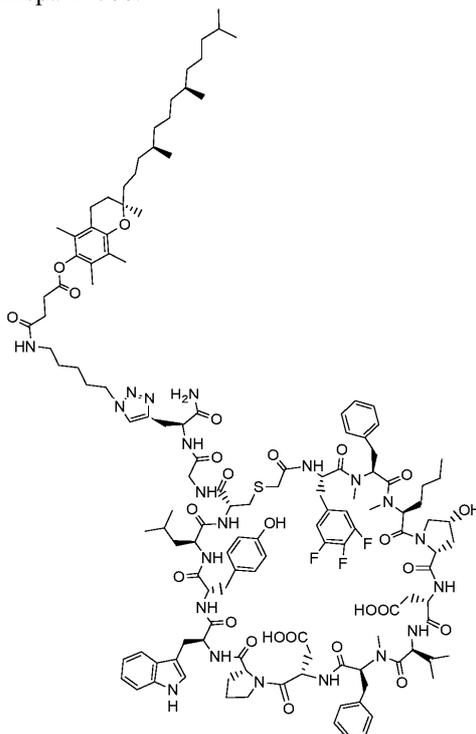
Соединение примера 14087

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400К (54 мг, 0,028 ммоль) и (R)-

2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (21,32 мг, 0,033 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge Phenyl, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 60-100% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 35,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа С: время удерживания=3,23 мин; ESI-MS(+) m/z 1295,2 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14088.

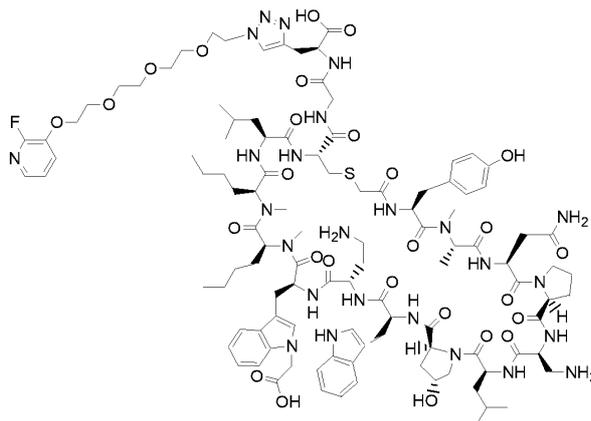


Соединение примера 14088

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400L (54 мг, 0,027 ммоль) и (R)-2,5,7,8-тетраметил-2-((4R,8R)-4,8,12-триметилтридецил)хроман-6-ила 4-((5-азидопентил)амино)-4-оксобутаноата (21,13 мг, 0,033 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH c-18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 80-100% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 15 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29,2 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа С: время удерживания=2,91 мин; ESI-MS(+) m/z 869,9 (M + 3H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14089.

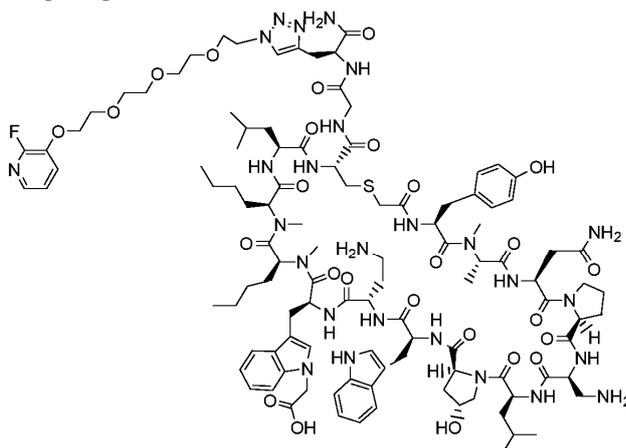


Соединение примера 14089

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (13 мг, 6,55 мкмоль) и 3-(2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-фторпиридина (2,060 мг, 6,55 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 1,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,60 мин; ESI-MS(+) m/z 1149,3 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,13 мин; ESI-MS(+) m/z 1149,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1149,0648 (M+2H); получено: 1149,0635 (M+2H).

Получение соединения примера 14090.



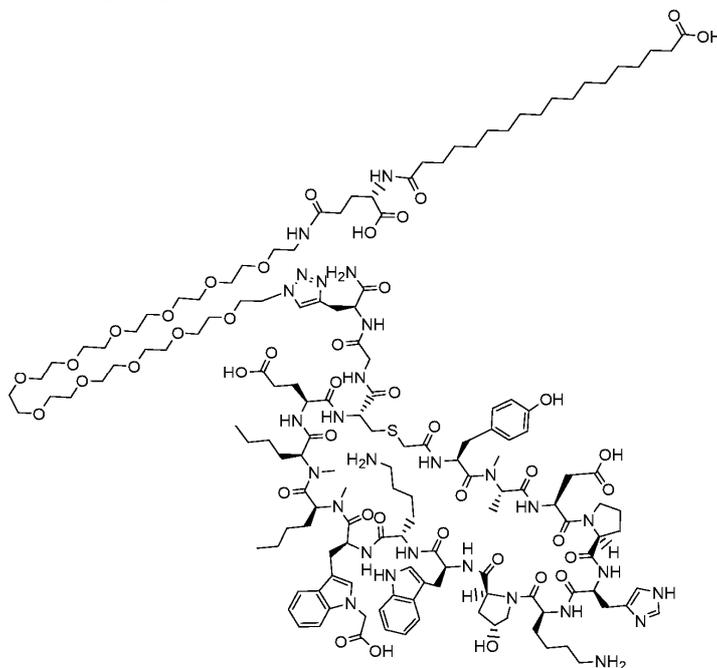
Соединение примера 14090

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300W (12,7 мг, 6,41 мкмоль) и 3-(2-(2-(2-(2-азидоэтокси)этокси)этокси)этокси)-2-фторпиридина (2,014 мг, 6,41 мкмоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 метанол: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 45-85% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная

фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 10-50% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 1,7 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа А: время удерживания=1,63 мин; ESI-MS(+) m/z 1148,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,20 мин; ESI-MS(+) m/z 1148,9 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14092.

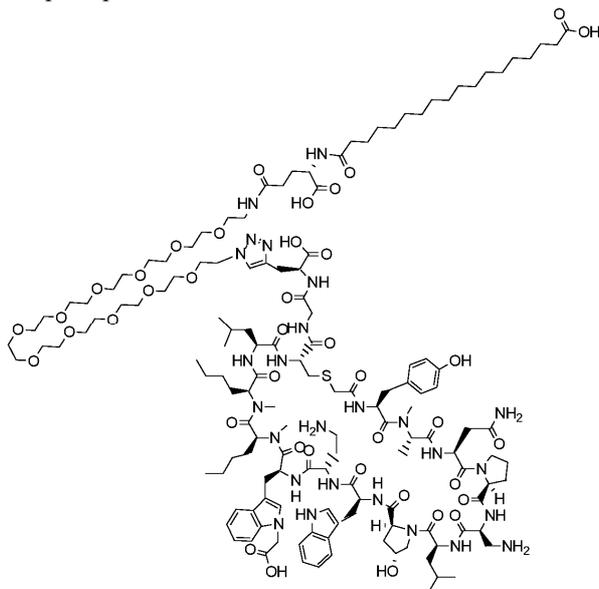


Соединение примера 14092

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400J (20 мг, 9,55 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оевой кислоты (11,42 мг, 0,011 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем удерживание в течение 10 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 4,9 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие анализа А: время удерживания=1,39 мин; ESI-MS(+) m/z 1028,8 (M - 3H), наиболее распространенный ион; условие анализа В: время удерживания=3,08 мин; ESI-MS(+) m/z 1028,8 (M - 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1544,8138 (M+2H); получено: 1544,8114 (M+2H).

Получение соединения примера 14093.

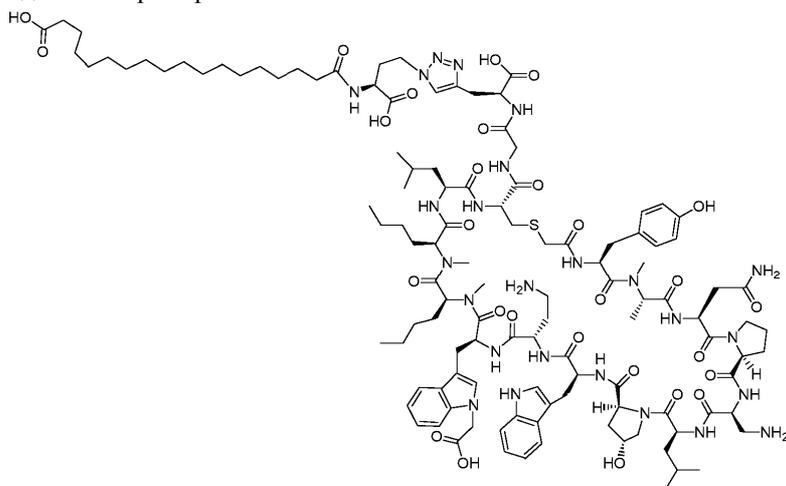


Соединение примера 14093

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (30 мг, 15,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-диазонапентаконтан-59-оевой кислоты (18,08 мг, 0,018 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 35-75% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 7 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 30-70% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 2,6 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 100%.

Условие анализа А: время удерживания=1,96 мин; ESI-MS(+) m/z 994,3 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1489,8080 (M+2H); получено: 1489,8043 (M+2H).

Получение соединения примера 14095.



Соединение примера 14095

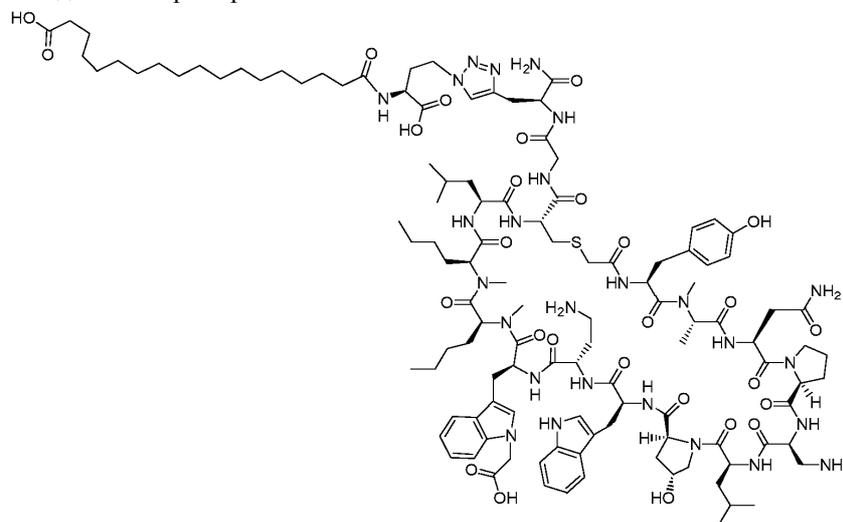
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (80 мг, 40,0 мкмоль) и (S)-18-(((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (17,77 мг, 0,040 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5

мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 24 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа Е: время удерживания=2,51 мин; ESI-MS(+) m/z 1213,12 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1212,1452 (M+2H); получено: 1212,1405 (M+2H).

Получение соединения примера 14096.

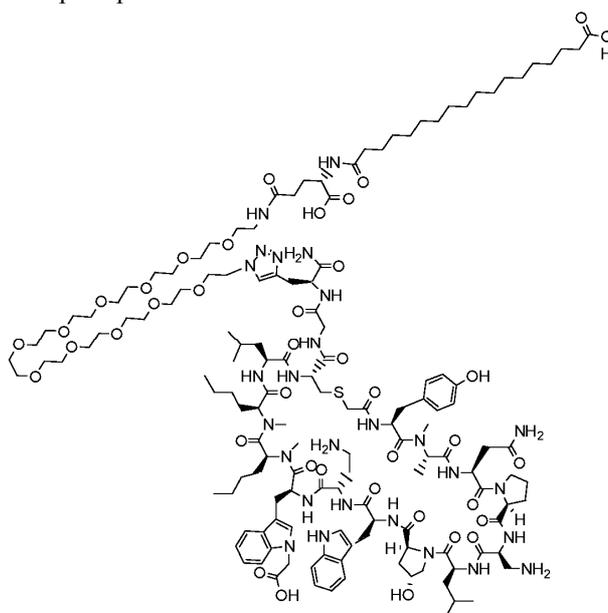


Соединение примера 14096

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300W (50 мг, 25,0 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксивопил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (11,11 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 14 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа Е: время удерживания=2,62 мин; ESI-MS(+) m/z 1212,31 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1211,6532 (M+2H); получено: 1211,6525 (M+2H).

Получение соединения примера 14097.



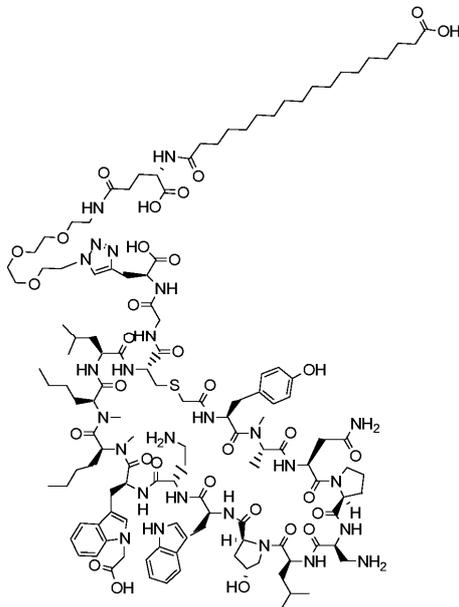
Соединение примера 14097

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300W (500 мг, 25,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диокси-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дизазинопентаконтан-59-оевой кислоты (25,10 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка:

XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 11 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа Е: время удерживания=2,57 мин; ESI-MS(+) m/z 1489,99 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1489,3160 (M+2H); получено: 1489,3155 (M+2H).

Получение соединения примера 14098.

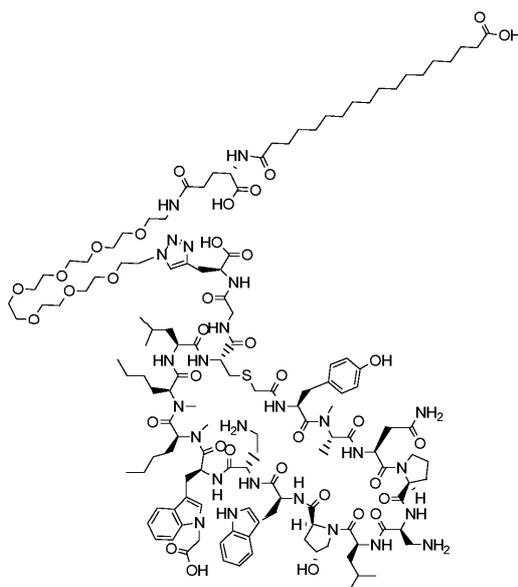


Соединение примера 14098

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (50 мг, 25,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-16-карбокси-13,18-диоксо-3,6,9-триокса-12,17-дизазапентаэтриаконтан-35-оевой кислоты (16,23 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа Е: время удерживания=2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 1314,37 (M + 2H), наиболее распространенный ион ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1313,7031 (M+2H); получено: 1313,7031 (M+2H).

Получение соединения примера 14099.



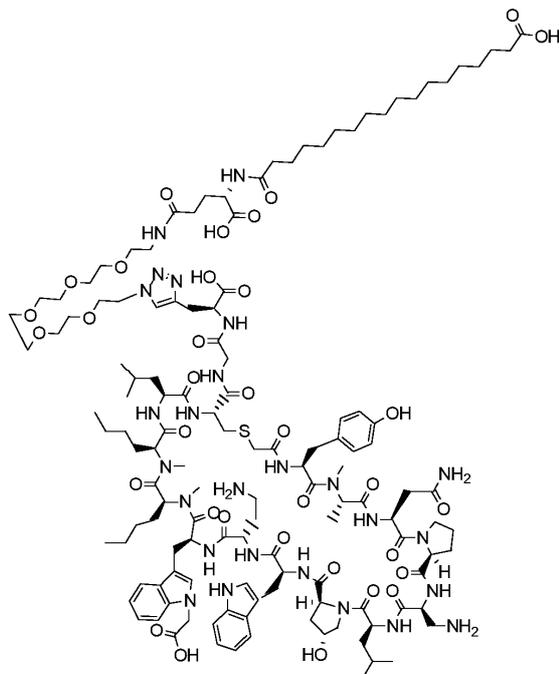
Соединение примера 14099

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (50 мг, 25,0 мкмоль) и (S)-1-

азидо-28-карбокси-25,30-диоксо-3,6,9,12,15,18,21-гептаокса-24,29-диазагептатетраконтан-47-оевой кислоты (20,67 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 51 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа Е: время удерживания=2,52 мин; ESI-MS(+) m/z 1402,83 (M + 2H), наиболее распространенный ион ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1401,7555 (M+2H); получено: 1401,7561 (M+2H).

Получение соединения примера 14100.



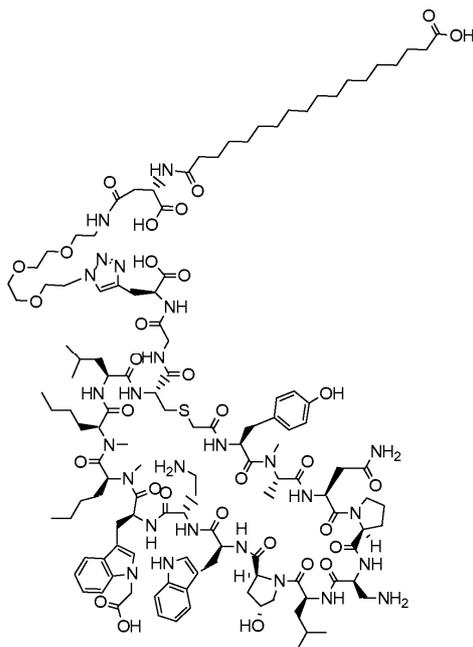
Соединение примера 14100

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (50 мг, 25,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-22-карбокси-19,24-диоксо-3,6,9,12,15-пентаокса-18,23-диазагептатетраконтан-41-оевой кислоты (18,45 мг, 0,025 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 26 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,25 мин; ESI-MS(+) m/z 1358,8 (M + 2H), наиболее распространенный ион ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1357,7293 (M+2H); получено: 1357,7263 (M+2H).

Получение соединения примера 14101.

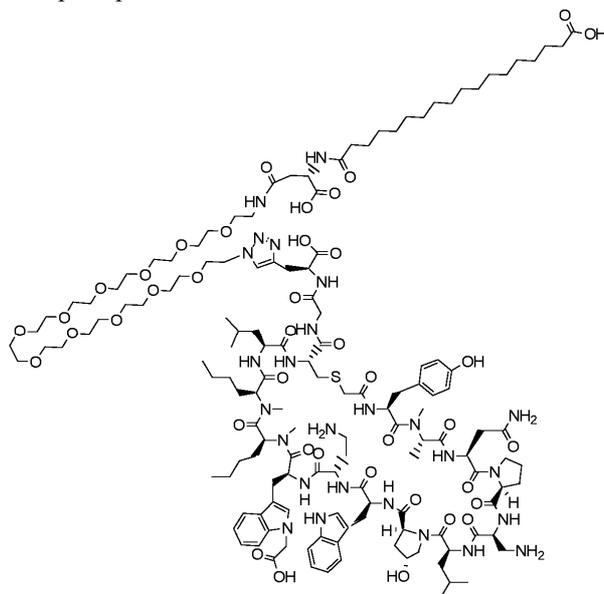


Соединение примера 14101

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (57 мг, 29,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-15-карбокси-13,17-диоксо-3,6,9-триокса-12,16-дiazатетра триаконтан-34-оевой кислоты (18,10 мг, 0,029 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель A=10 mM ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель B=10 mM ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% B, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 15 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа E: время удерживания=2,50 мин; ESI-MS(+) m/z 1307,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1306,6953 (M+2H); получено: 1306,6927 (M+2H).

Получение соединения примера 14102.



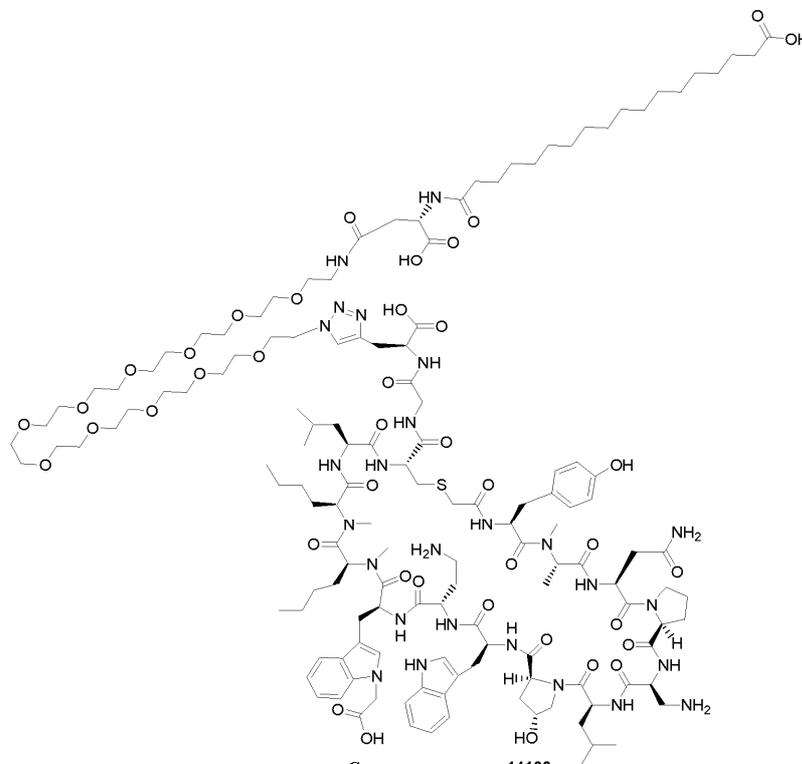
Соединение примера 14102

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (75 мг, 38,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-39-карбокси-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-дiazooктапентаконтан-58-оевой кислоты (37,1 мг, 0,038 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель A=10 mM ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, раствори-

тель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин, чувствительность=100%). Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,31 мин; ESI-MS(+) m/z 1483,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион. ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 988,8692 (M+3H); получено: 988,8696 (M+3H).

Получение соединения примера 14103.

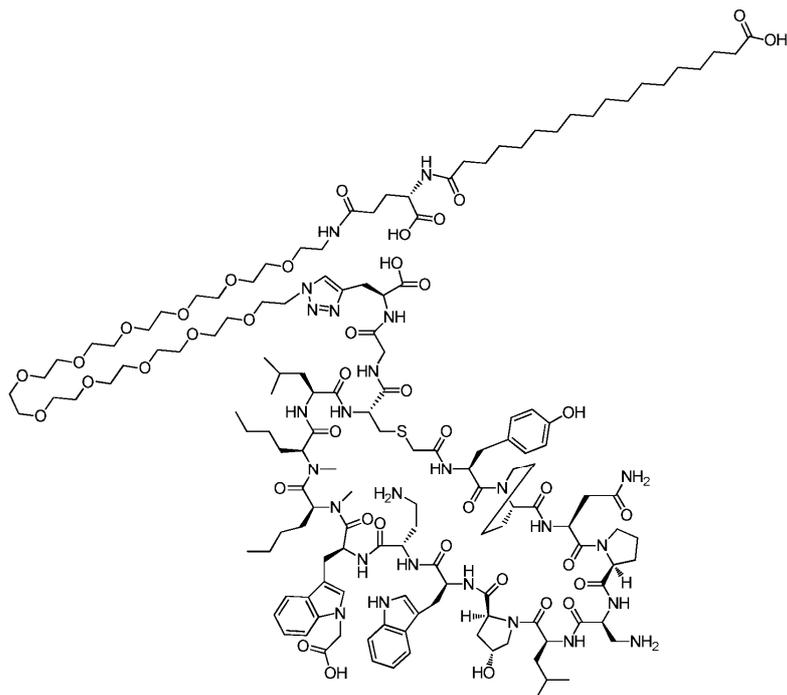


Соединение примера 14103

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (75 мг, 38,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-39-карбокси-37,41-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,40-диазаоктапентаконтан-58-оевой кислоты (37,1 мг, 0,038 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O:ACN; подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония в 5:95 H₂O:ACN; градиент: 15-50% В в течение 60 мин, поток: 40 мл/мин, чувствительность: 100%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 25 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,243 мин; ESI-MS(+) m/z 1483,4 (M + 2H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1482,8001 (M+2H); получено: 1482,7974 (M+2H).

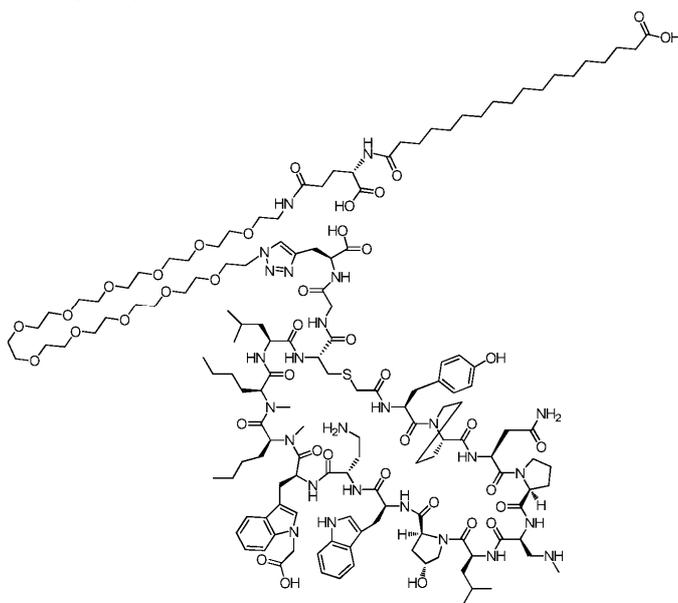
Получение соединения примера 14104.



Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AI (75 мг, 37,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оевой кислоты (37,2 мг, 0,037 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в 95:5 H₂O:ACN; подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в 5:95 H₂O:ACN; градиент: 15-50% В в течение 60 мин, поток: 40 мл/мин, чувствительность: 100%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 33 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 1002,5 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1502,8163 (M+2H); получено: 1502,8137.

Получение соединения примера 14105.

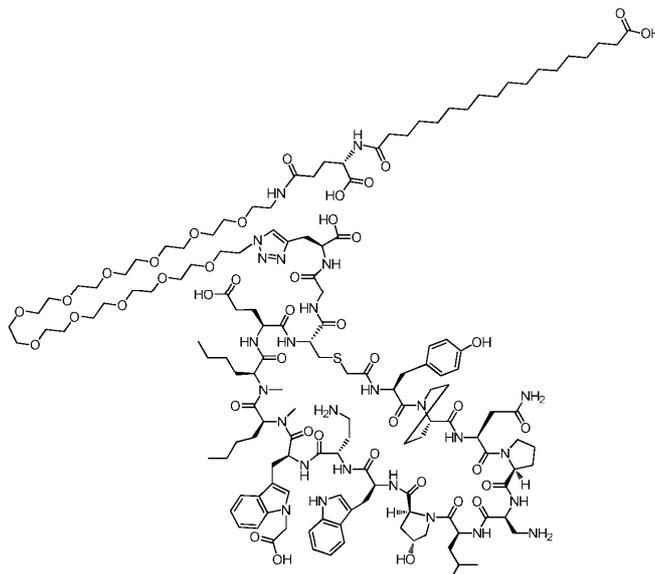


Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AK (75 мг, 37,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оевой кислоты (36,9 мг, 0,037 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10

мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O:ACN; подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония в 5:95 H₂O:ACN; градиент: 15-50% В в течение 60 мин, поток: 40 мл/мин, чувствительность: 100%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 31 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,27 мин; ESI-MS(+) m/z 1007,2 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1509,8242 (M+2H); получено: 1509,8224.

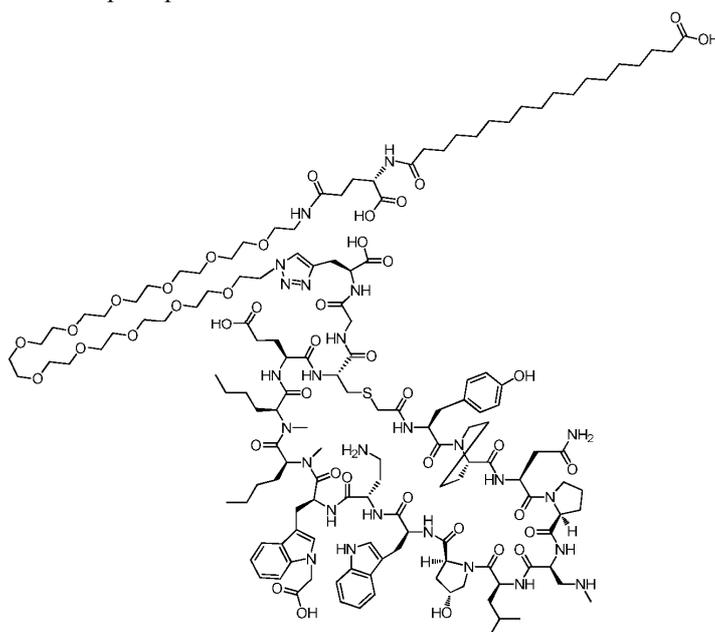
Получение соединения примера 14106.



Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AJ (75 мг, 37,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оевой кислоты (36,9 мг, 0,037 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O:ACN; подвижная фаза В: 10 мМ ацетат аммония в 5:95 H₂O:ACN; градиент: 15-50% В в течение 60 мин, поток: 40 мл/мин, чувствительность: 100%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 26 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

Условие анализа D: время удерживания=2,24 мин; ESI-MS(+) m/z 1007,8 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1510,7956 (M+2H); получено: 1510,7940.

Получение соединения примера 14107.

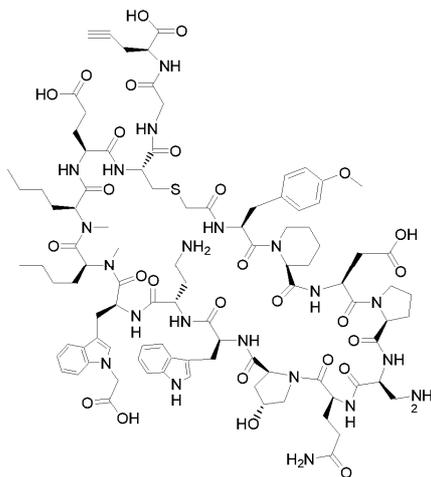


Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 130AL (75 мг, 37,0 мкмоль) и (S)-1-азидо-40-карбокси-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-

59-оевой кислоты (36,6 мг, 0,037 ммоль) как в описанной выше общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×100 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония в 95:5 H₂O:ACN; подвижная фаза В: 10 mM ацетат аммония в 5:95 H₂O:ACN; градиент: 15-50% В в течение 60 мин, поток: 40 мл/мин, чувствительность: 100%. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 29 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 90%.

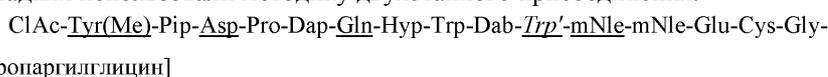
Условие анализа D: время удерживания=2,23 мин; ESI-MS(+) m/z 1012,5 (M + 3H), наиболее распространенный ион; ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1517,8034 (M+2H); получено: 1517,8015.

Получение промежуточного соединения 1400M.



Промежуточное соединение 1400M

Вышеуказанный пептид синтезировали в масштабе 1,0 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

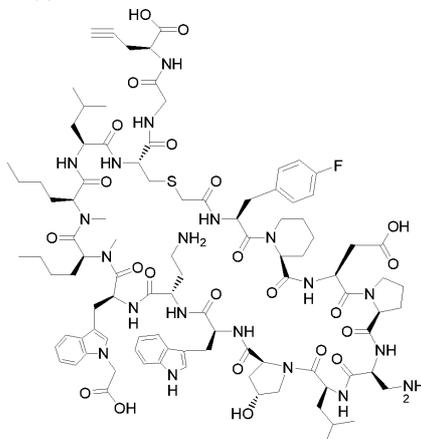


После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом:

Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 7 мин при 100% В; поток: 50 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 30 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 66,9%.

Условие анализа E: время удерживания=2,55 мин; ESI-MS(-) m/z 1026,7 (M - 2H), наиболее распространенный ион.

Получение промежуточного соединения 1400N.



Промежуточное соединение 1400N

Вышеуказанный пептид синтезировали в масштабе 1,8 ммоль согласно вышеуказанной методике. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения.

ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp'-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly -

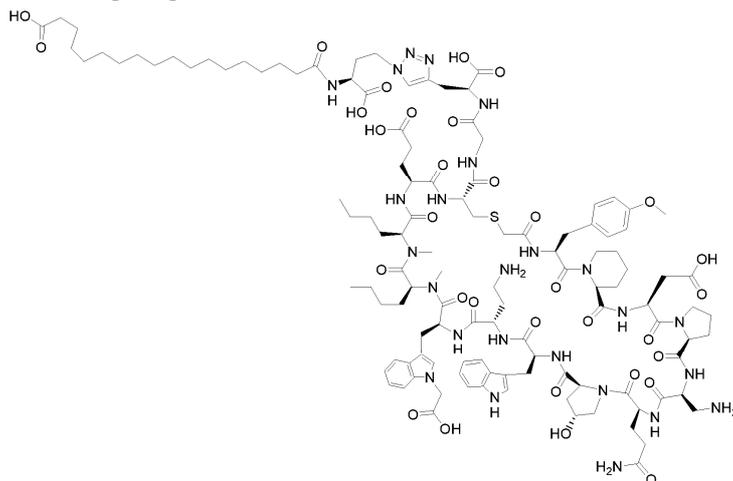
[(S)-пропаргилглицин]

После снятия защитных групп и циклизации согласно вышеуказанной методике соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 30×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 15-55% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 50 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 90 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 52,5%.

Условие анализа Е: время удерживания=1,73 мин; ESI-MS(+) m/z 1007,0 (M + 2H), наиболее распространенный ион.

Получение соединения примера 14121.



Соединение примера 14121

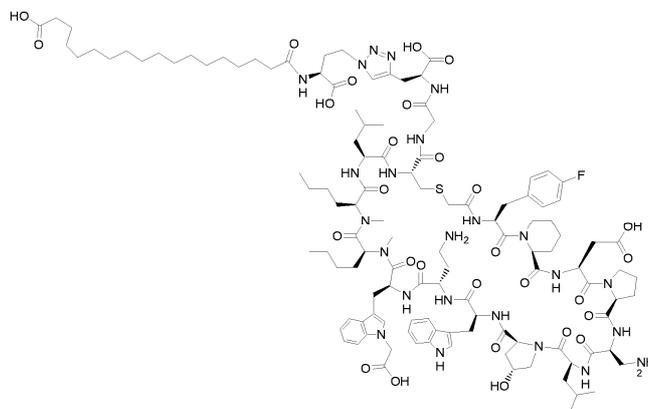
Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400M (30 мг, 7,59 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (3,34 мг, 7,59 мкмоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель А=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель В=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% В, 60 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 8,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа С: время удерживания=1,15 мин; ESI-MS(+) m/z 832,9 (M + 3H) Условие анализа D: время удерживания=2,29 мин; ESI-MS(+) m/z 1248,4 (M + 2H).

Условие анализа Е: время удерживания=2,45 мин; ESI-MS(-) m/z 830,0 (M - 3H), ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1248,1194 (M+2H); получено: 1248,1185 (M+2H).

Получение соединения примера 14122.



Соединение примера 14122

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1400N (90 мг, 23 мкмоль) и (S)-18-((3-азидо-1-карбоксипропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (10,34 мг, 23 мкмоль) как в общей мето-

дике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: (Колонка: XBridge Преп. C18 30×100 мм, 5 мкм, растворитель A=10 мМ ацетат аммония в 95:5 H₂O/ACN, растворитель B=10 мМ ацетат аммония в 5 : 95 H₂O/ACN. Скорость потока: 40 мл/мин, 15-50% B, 60 мин). Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

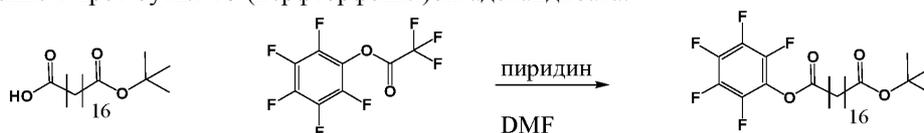
Выход продукта составлял 12,0 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа D: время удерживания=2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 1227,2 (M + 2H).

Условие анализа E: время удерживания=2,45 мин; ESI-MS(+) m/z 1227,2 (M + 2H).

ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1226,6429 (M+2H); получено: 1226,6408 (M+2H).

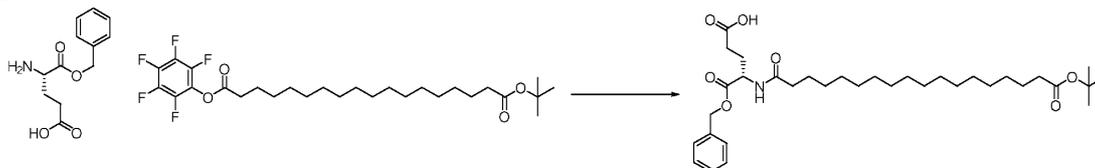
Получение 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата.



К раствору 18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадекановой кислоты (5,00 г, 13,49 ммоль) в DMF (54,0 мл) добавляли пиридин (3,82 мл, 47,2 ммоль), а затем пентафторфенила трифторацетат (5,81 мл, 33,7 ммоль). Образовывался гель и к реакционной смеси добавляли дополнительную мешалку. Смесь перемешивали энергично всю ночь. Реакционную смесь фильтровали (Воронка Бюхнера/бумага) с получением белого твердого вещества, которое промывали небольшим количеством DMF. Обогащенную азотом среду просасывали через фильтрационный кек в течение нескольких часов с получением 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (6,50 г, 11,63 ммоль, выход 90%).

Условие анализа D: время удерживания=4,12 мин; ESI-MS(+) m/z 559,1 (M + Na).

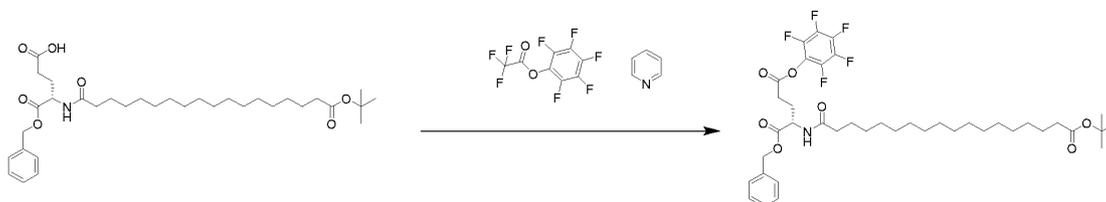
Получение (S)-5-(бензилокси)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.



Смесь (S)-4-амино-5-(бензилокси)-5-оксопентановой кислоты (1,1 г, 4,64 ммоль), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (2,488 г, 4,64 ммоль) и основания Хунига (1,053 мл, 6,03 ммоль) в DMF (15,45 мл) перемешивали в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали на Biotage (силикагель, 300 г, 0-25% ацетона/CH₂Cl₂) с получением (S)-5-(бензилокси)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (1,31 г, 2,221 ммоль, выход 47,9%). Условие анализа D: время удерживания=2,99 мин; ESI-MS(+) m/z 591,2 (M + 1).

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ 7.41-7.28 (m, 5H), 5.22-5.14 (m, 2H), 4.49 (dd, J=9.2, 5.3 Гц, 1H), 2.42-2.35 (m, 2H), 2.27-2.19 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.96 (ddt, J=14.2, 9.0, 7.1 Гц, 1H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 9H), 1.37 (br. s., 1H), 1.33-1.26 (m, 24H).

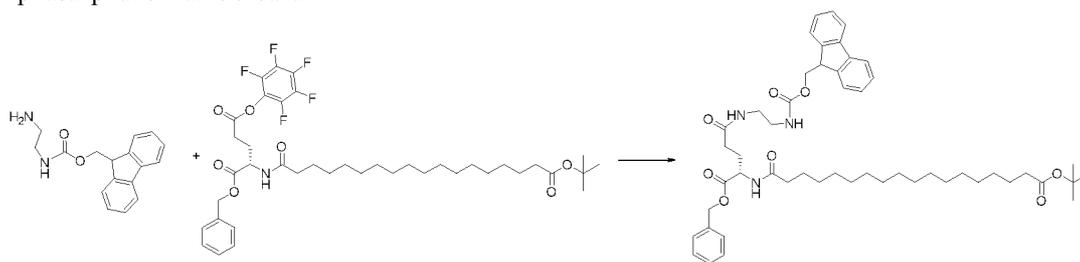
Получение (S)-1-бензил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-пентандиоата



К 100 мл RBF добавляли (S)-5-(бензилокси)-4-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (1,31 г, 2,221 ммоль), N,N-диметилформамид (7,40 мл), пиридин (0,387 г, 4,89 ммоль) и перфторфенил-2,2,2-трифторацетат (1,244 г, 4,44 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенное масло (S)-1-бензил-5-(перфторфенил)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоат использовали в таком виде на следующей стадии.

Условие анализа D: время удерживания=3,60 мин; ESI-MS(+) m/z 757,2 (M + 1).

Получение (S)-трет-бутил-11-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,8,13-триоксо-2-окса-4,7,12-триазатриаконтан-30-оата

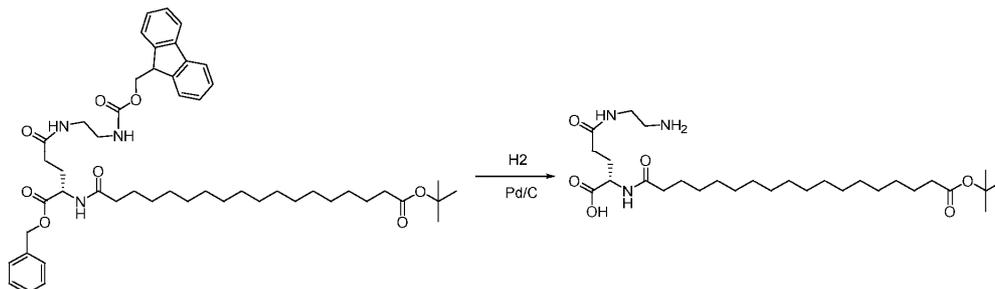


Смесь (9H-флуорен-9-ил)метил(2-аминоэтил)карбамата, HCl (0,850 г, 2,67 ммоль), (S)-1-бензил-5-(перфторфенил)2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)пентандиоата (1,679 г, 2,221 ммоль) и основание Хунига (1,164 мл, 6,66 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растирали в порошок с MeCN с получением (S)-трет-бутил-11-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,8,13-триоксо-2-окса-4,7,12-триазатриаконтан-30-оата (1,448 г, 1,695 ммоль, выход 76,3%).

Условие анализа D: время удерживания=3,61 мин; ESI-MS(+) m/z 855,5 (M + 1).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.81 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.66 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.37-7.24 (m, 7H), 5.12 (d, J=2.3 Гц, 2H), 4.49-4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J=6.9, 4.4 Гц, 2H), 4.24-4.16 (m, 1H), 3.26-3.14 (m, 4H), 2.34-2.13 (m, 7H), 1.93 (dt, J=9.5, 6.9 Гц, 1H), 1.66-1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.37-1.20 (m, 24H).

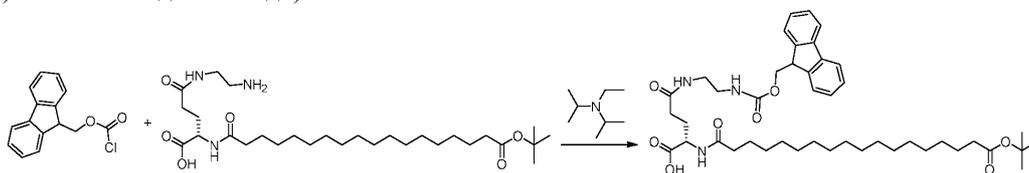
Получение (S)-5-((2-аминоэтил)амино)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.



Смесь (S)-трет-бутил-11-((бензилокси)карбонил)-1-(9H-флуорен-9-ил)-3,8,13-триоксо-2-окса-4,7,12-триазатриаконтан-30-оата (1,448 г, 1,695 ммоль) в метаноле (28,3 мл) добавляли палладированный уголь (0,180 г, 0,170 ммоль). Колбу закупоривали септой и заполняли водородом при помощи баллона. На следующий день реакционную смесь фильтровали через целит с удалением катализатора и фильтрат выпаривали в вакууме с получением (S)-5-((2-аминоэтил)амино)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты, которую использовали в таком виде.

Условие анализа D: время удерживания=2,44 мин; ESI-MS(+) m/z 542,2 (M + 1).

Получение (S)-5-((2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты.



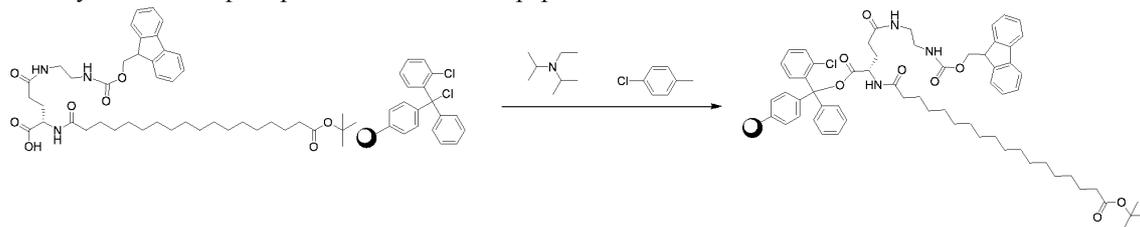
В (S)-5-((2-аминоэтил)амино)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановую кислоту (0,918 г, 1,694 ммоль) в DCM (42,4 мл) при 0°C добавляли DIEA (0,888 мл, 5,08 ммоль) и 9-флуоренилметилхлорформат (0,482 г, 1,864 ммоль). Полученный раствор оставляли нагреваться до к.т. перемешивали всю ночь. Неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% ацетонитрил - 90% H_2O - 0,1% TFA, растворитель B=90% ацетонитрил - 10% H_2O - 0,1% TFA. Колонка: Waters-sunFire OBD30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 45-100% B, 10 мин, дополнительно 6 мин после 100% B) с получением (S)-5-((2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)-2-(18-(трет-бутоксид)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (443 мг, 0,580 ммоль, выход 34,2%), 2 стадии.

Условие анализа C: время удерживания=1,84 мин; ESI-MS(+) m/z 764,5 (M + 1).

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ 7.81 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.67 (d, J=7.5 Гц, 2H), 7.40 (t, J=7.5 Гц, 2H),

7.37-7.29 (m, 2H), 4.42 (dd, J=9.2, 4.8 Гц, 1H), 4.35 (dd, J=6.9, 4.0 Гц, 2H), 4.28-4.17 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 4H), 2.36-2.12 (m, 7H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.40-1.20 (m, 24H).

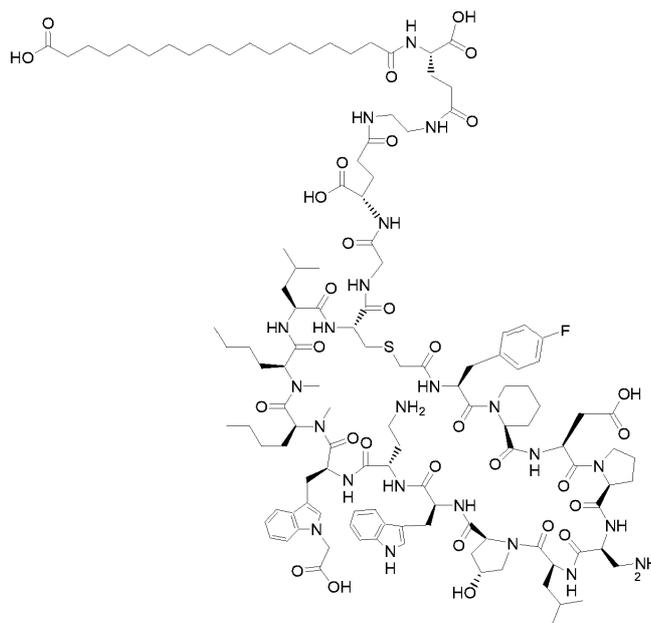
Получение модифицированной смолы хлортритила 14А



К смеси (S)-5-((2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)этил)амино)-2-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)-5-оксопентановой кислоты (443 мг, 0,580 ммоль) и основания Хунига (658 мкл, 3,77 ммоль), растворенного в CH_2Cl_2 (5857 мкл), добавляли 4-хлортолуол (73,4 мг, 0,580 ммоль). LC/MS этой смеси брали за стандарт. Осуществляли набухание смолы 1-хлор-2-(хлор(фенил)(пара-толил)метил)бензола (1160 мг, 1,855 ммоль) при помощи CH_2Cl_2 (1,17E+04 мкл), затем добавляли раствор кислоты и DIEA. Встряхивали смолу (наблюдали путем отбирания аликвоты и переносом в LC/MS для сравнения со стандартным ходом LC/MS) в течение 45 мин. В реакционный сосуд добавляли 25 мл 9:1 MeOH/DIEA и сразу фильтровали смолу. Смолу промывали 3 раза DCM (перемешивали в течение -20 сек между промывками). Смолу затем встряхивали с ~20 мл DMF в течение 5 мин, затем фильтровали. Это повторяли еще 2 раза с DMF, затем 3 раза с DCM. Смолу сушили на фриттованной воронке с пропуском N_2 через смолу.

Конечная масса: 1,5065 г, теор. загрузка: 260 мг/0,1 ммоль, расчет. загрузка: 371 мг/0,1 ммоль (на основе выхода 70%).

Получение соединения примера 14123.



Соединение примера 14123

Соединение примера 14123 синтезировали в масштабе 0,2 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-Trp-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-((S)-4-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-5-(трет-бутокси)-5-оксопентановую кислоту)-[модифицированная смола 14А]

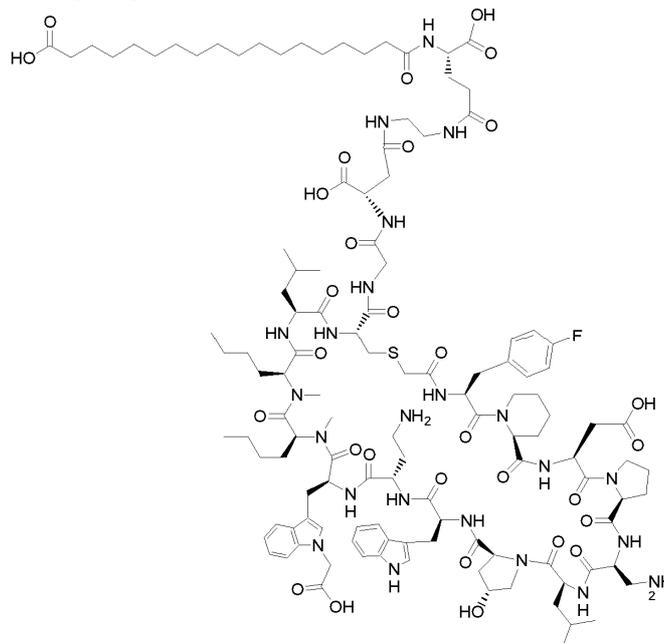
После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих

условиях: колонка: Waters CSH C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-100% В в течение 15 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 1,4 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 96%.

Условие анализа С: время удерживания=2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 838,7 (M + 3), ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1257,1564 (M+2H); получено: 1257,1641 (M+2H).

Получение соединения примера 14124.



Соединение примера 14124

Соединение примера 14123 синтезировали в масштабе 0,2 ммоль согласно общим процедурам выше, включая методику присоединения хлоруксусной кислоты А. На подчеркнутых стадиях использовали методику двухэтапного присоединения, а выделенные курсивом остатки соединяли одноэтапным присоединением за 30 мин.

ClAc-Tyr(4-F)-Pip-Asp-Pro-Dap-Leu-Hyp-Trp-Dab-*Trp'*-mNle-mNle-Leu-Cys-Gly-((S)-3-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-4-(трет-бутокси)-4-оксобутановую кислоту)-[модифицированная смола 14А]

После снятия защитных групп способом В полного снятия защиты и циклизации способом В циклизации соединение очищали следующим образом: неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 25-65% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

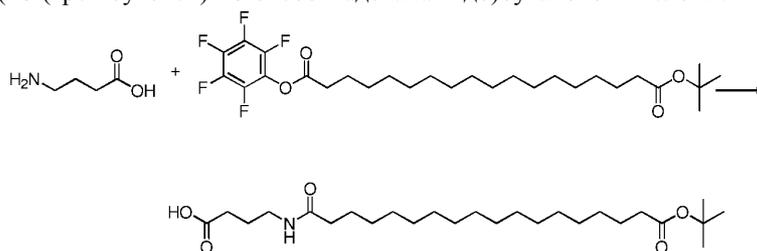
Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 10-100% В в течение 15 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters CSH C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 20-60% В в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% В; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 7,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 93%.

Условие анализа Е: время удерживания=1,90 мин; ESI-MS(+) m/z 1250,9 (M + 2), ESI-HRMS(+) m/z:

рассчитано: 1250,1486 (M+2H); получено: 1250,1547 (M+2H).

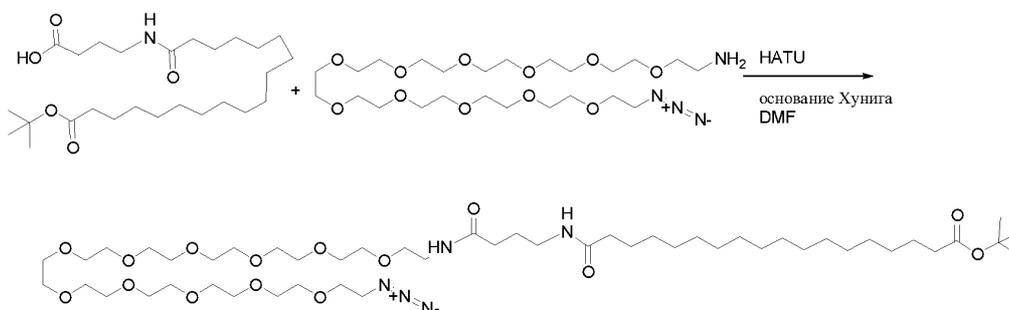
Получение 4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты.



Смесь 4-аминобутановой кислоты (250 мг, 2,424 ммоль), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоат (1301 мг, 2,424 ммоль) и основания Хунига (550 мкл, 3,15 ммоль) в DMF (8081 мкл) перемешивали в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт 4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)бутановую кислоту использовали в таком виде.

Условие анализа D: время удерживания=2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 456,2 (M + 1).

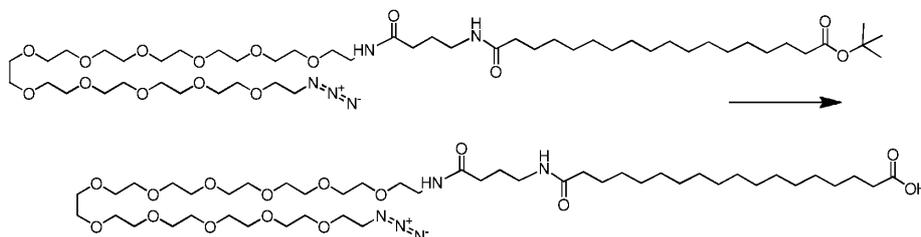
Получение трет-бутил-1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оата



К раствору 4-(18-(трет-бутокси)-18-оксооктадеканамидо)бутановой кислоты (0,552 г, 1,212 ммоль) в DMF (12,12 мл) добавляли основание Хунига (0,635 мл, 3,64 ммоль) и HATU (0,922 г, 2,424 ммоль). Затем добавляли 35-азидо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаоксапентаконтан-1-амин (0,692 г, 1,212 ммоль) и раствор перемешивали при к.т. Смесь перемешивали всю ночь. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт трет-бутил-1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оат использовали в таком виде.

Условие анализа D: время удерживания=2,96 мин; ESI-MS(+) m/z 1008,8 (M + 1).

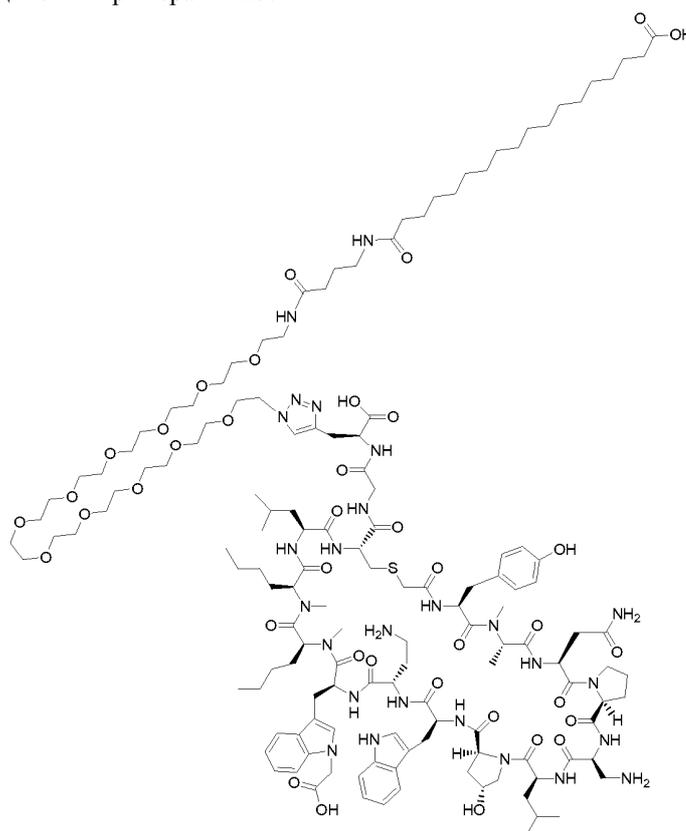
Получение 1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оевой кислоты.



Смесь трет-бутил-1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оата (1,222 г, 1,212 ммоль) и TFA (3,0 мл, 38,9 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к.т. всю ночь. Реакционную смесь выливали в солевой раствор и экстрагировали CH_2Cl_2 (3×50 мл). Органические фракции объединяли и выпаривали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H_2O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H_2O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 55-100% B, 10 мин, остановка при 13 мин) с получением 1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazоноапентаконтан-59-оевой кислоты (696 мг, 0,731 ммоль, выход 60,3%), 3 стадии.

Условие анализа C: время удерживания=1,24 мин; ESI-MS(+) m/z 952,6 (M + 1) ^1H ЯМР (500 МГц, CH_2Cl_2) δ 6.90 (t, J=5.0 Гц, 1H), 6.69-6.58 (m, 1H), 3.74-3.52 (m, 44H), 3.44 (q, J=5.2 Гц, 2H), 3.39 (t, J=5.1 Гц, 2H), 3.29 (q, J=6.0 Гц, 2H), 2.30 (dt, J=17.9, 7.2 Гц, 4H), 2.23-2.09 (m, 2H), 1.84 (квинт.

J=6.6 Гц, 2H), 1.61 (sxt, J=7.7 Гц, 4H), 1.39-1.17 (m, 24H).
Получение соединения примера 14125.

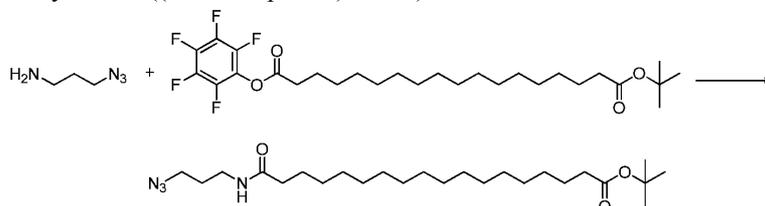


Соединение примера 14125

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (151 мг, 76 мкмоль) и 1-азидо-37,42-диоксо-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-ундекаокса-36,41-дiazононапентаконтан-59-оевой кислоты (72,5 мг, 76 мкмоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 mM ацетатом аммония; градиент: 32-54% B в течение 14 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Выход продукта составлял 45,8 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 95%.

Условие анализа D: время удерживания=2,47 мин; ESI-MS(+) m/z 979,5 (M + 3H) Условие анализа E: время удерживания=2,01 мин; ESI-MS(+) m/z 979,4 (M + 3H), ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1467,8131 (M+2H); получено: 1467,8079 (M+2H).

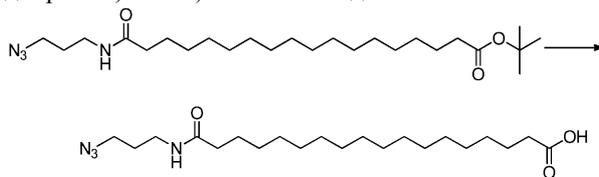
Получение трет-бутил-18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадеканоата



Смесь 3-азидопропан-1-амина (250 мг, 2,497 ммоль), 1-трет-бутил-18-(перфторфенил)октадекандиоата (1340 мг, 2,497 ммоль) и основания Хунига (567 мкл, 3,25 ммоль) в DMF (8323 мкл) перемешивали в течение 24 ч при к.т. Через 24 ч реакционная смесь становилась гомогенной. Реакционную смесь выливали в насыщенный раствор лимонной кислоты и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Органические фракции объединяли, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт трет-бутил-18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадеканоата использовали в таком виде.

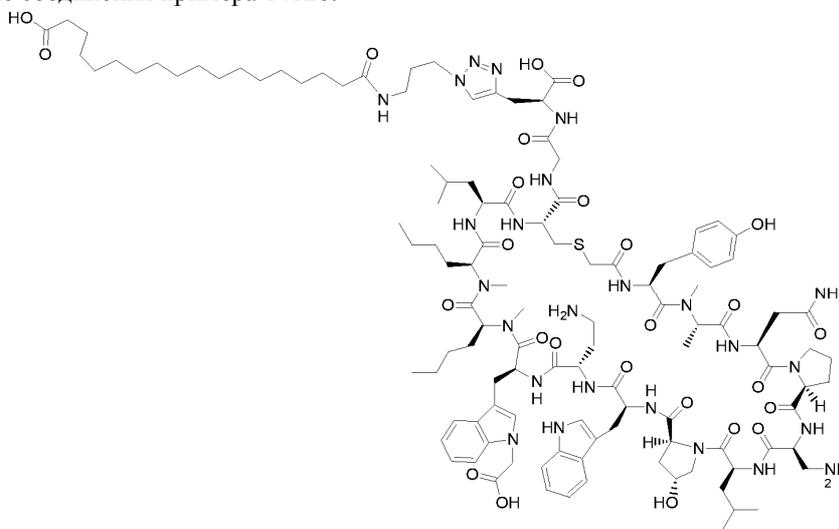
Условие анализа D: время удерживания=2,76 мин; ESI-MS(+) m/z 475,1 (M + Na).

Получение 18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты.



Смесь трет-бутил-18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадеканоата (750 мг, 1,657 ммоль) и TFA (3,0 мл, 38,9 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Полученный неочищенный продукт очищали методом преп. HPLC (растворитель A=10% MeOH - 90% H₂O - 0,1% TFA, растворитель B=90% MeOH - 10% H₂O - 0,1% TFA. Колонка: PHENOMENEX LUNA 30×100 мм, S10, скорость потока: 40 мл/мин, 50-100% B, 10 мин, остановка при 13 мин) с получением 18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (138 мг, 0,348 ммоль, выход 21,00%), 2 стадии. Условие анализа D: время удерживания=2,67 мин; ESI-MS(+) m/z 419,1 (M + Na) ¹H ЯМР (500 МГц, CHLOROFORM-d) δ 7.28 (s, 1H), 3.47-3.28 (m, 4H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.24-2.14 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.65 (dq, J=14.9, 7.7 Гц, 4H), 1.40-1.18 (m, 24H).

Получение соединения примера 14126.



Соединение примера 14126

Осуществляли взаимодействие промежуточного соединения 1300V (170 мг, 86 мкмоль) и 18-((3-азидопропил)амино)-18-оксооктадекановой кислоты (34 мг, 86 мкмоль) как в общей методике образования триазола с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетатом аммония; градиент: 28-56% B в течение 22 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге. Вещество дополнительно очищали методом препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: XBridge C18, 19×200 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; градиент: 25-65% B в течение 30 мин, затем выдерживание в течение 5 мин при 100% B; поток: 20 мл/мин. Фракции, содержащие целевой продукт, объединяли и сушили выпариванием на центрифуге.

Выход продукта составлял 20,3 мг, а его расчетная чистота согласно данным анализа LCMS составляла 97%.

Условие анализа D: время удерживания=2,41 мин; ESI-MS(+) m/z 1190,7 (M + 2H).

Условие анализа E: время удерживания=2,02 мин; ESI-MS(+) m/z 1190,4 (M + 2H).

ESI-HRMS(+) m/z: рассчитано: 1190,1503 (M+2H); получено: 1190,1474 (M+2H).

Способы исследования способности макроциклических пептидов конкурировать за связывание PD-1 с PD-L1 с использованием анализа связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF).

Способность макроциклических пептидов согласно настоящему изобретению связываться с PD-L1 исследовали с использованием анализа связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) PD-1/PD-L1.

Способы.

Анализы связывания гомогенной флуоресценцией с временным разрешением (HTRF) растворимого

PD-1 с растворимым PD-L1. Растворимый PD-1 и растворимый PD-L1 относится к белкам с карбоксильными концевыми укорочениями, которые удаляют трансмембранные перекрывающиеся области и слиты с гетерологичными последовательностями, в частности, частью Fc последовательности G человеческого иммуноглобулина (Ig) или гексагистидиновым эпитопным тегом (His). Все исследования связывания проводили в буфере для анализа HTRF, состоящем из dPBS с добавлением 0,1% (вес/объем) бычьим сывороточным альбумином и 0,05% (об/об) Tween-20. Для анализа связывания PD-1-Ig/PD-L1-His ингибиторы предварительно инкубировали с PD-L1-His (конечная концентрация 10 нМ) в течение 15 мин в 4 мкл буфера для анализа, с последующим добавлением PD-1-Ig (конечная концентрация 20 нМ) в 1 мкл буфера для анализа и дальнейшей инкубацией в течение 15 мин. Использовали слитые белки PD-L1 либо от человека, яванских макаков, либо от мыши или другие образцы. Обнаружение HTRF достигали с использованием меченого еуропиум криплатом моноклонального антитела к Ig (конечная концентрация 1 нМ) и меченого аллофикоцианином (APC) моноклонального антитела к His (конечная концентрация 20 нМ). Антитела разводили в буфере обнаружения HTRF и 5 мкл разливали на верхнюю часть реакции связывания. Реакционную смесь оставляли для уравнивания в течение 30 мин и сигнал (соотношение 665 нм/620 нм) получали с использованием флуориметра EnVision. Проводили дополнительные анализы связывания между PD-1-Ig/PD-L2-His (20 и 5 нМ соответственно), CD80-His/PD-L1-Ig (100 и 10 нМ соответственно) и CD80-His/CTLA4-Ig (10 нМ и 5 нМ соответственно). Исследования связывания/конкурентные исследования между биотинилированным соединением № 71 и человеческим PD-L1-His проводили следующим образом. Ингибиторы макроциклических пептидов предварительно инкубировали с PD-L1-His (конечная концентрация 10 нМ) в течение 60 мин в 4 мкл буфера для анализа с последующим добавлением биотинилированного соединения № 71 (конечная концентрация 0,5 нМ) в 1 мкл буфера для анализа. Связывание уравнивали в течение 30 мин с последующим добавлением меченого еуропиум криплатом стрептавидина (конечная концентрация 2,5 пМ) и мечеными APC анти-His (конечная концентрация 20 нМ) в 5 мкл буфера HTRF. Реакционную смесь оставляли для уравнивания в течение 30 мин и сигнал (соотношение 665 нм/620 нм) получали с использованием флуориметра EnVision.

Рекомбинантные белки. Человеческий PD-1 с усеченным карбоксилем (аминокислоты 25-167) с C-концевым тегом эпитопа человеческого Ig [hPD-1(25-167)-3S-Ig] и человеческий PD-L1 (аминокислоты 18-239) с C-концевым тегом His эпитопа [hPD-L1(19-239)-сайт расщепления протеазой вируса мозаики жилок табака (TVMV)-His] экспрессировали в Т-клетках HEK293 и последовательно очищали с помощью аффинной хроматографии и гель-проникающей хроматографии рекомбинантного белка А. Человеческий PD-L2-His (Sino Biologicals), CD80-His (Sino Biologicals), CTLA4-Ig (RnD Systems) получали из коммерчески доступных источников.

Последовательность рекомбинантного человеческого PD-1-Ig

hPD1(25-167)-3S-Ig

```

1   LDSPDRPWNF PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWRMSPSN
51  QTDKLAAPPE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLCG
101 AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSPRPAG QFQGSPPGGG
151 GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201 VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251 LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301 SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSGGS FFLYSKLTVD
351 KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKLSLSL SPGK

```

(SEQ ID NO: 1)

Последовательность рекомбинантного человеческого PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His)

hPDL1(19-239)-TVMV-His

```

1   FTVTVPKDLY VVEYGSNMTI ECKFPVEKQL DLAALIVYWE MEDKNIIQFV
51  HGEEDLKVQH SSYRQRARLL KDQLSLGNAA LQITDVKLQD AGVYRCMISY
101 GGADYKRITV KVNAPYNKIN QRILVDPVT SEHELTCQAE GYPKAEVIWT
151 SSDHQVLSGK TTTTNSKREE KLFNVTSTLR INTTTNEIFY CTFRRLDPEE
201 NHTAELVPIE LPLAHPPNER TGSSETVREO GHHHHHH

```

(SEQ ID NO: 2)

Результаты показаны в таблице далее. Как показано, макроциклические пептиды согласно настоящему изобретению демонстрировали мощное ингибирование активности связывания PD-1-Ig с PD-L1-TVMV-His (PD-L1-His). Диапазоны следующие: A=0,10-1,6 мкМ; B=0,01-0,099 мкМ; C=0,0003-0,0099 мкМ.

<i>Номер примера</i>	<i>HTRF IC50 (мкМ)</i>
Промеж. соедин. 1300В	С
14089	С
14090	С
3214	С
3619	С
3620	0,0090
3621	В
3622	В
3623	С
3624	С
3625	0,0063
3626	С
Промеж. соедин. 1300С	С
Промеж. соедин. 1400К	С
Промеж. соедин. 1400L	В
11012	В
11032	0,2007
11033	В
11035	В
11036	С
11040	С
11041	С
11042	0,0049
11044	В
11045	В
11046	В
11047	В
11060	А
11061	А
11062	0,4558
11064	С
11066	С
11067	В
11073	В
11074	С
11075	0,0071
11076	В
11080	0,0127

036279

11081	B
11082	B
11083	B
11085	B
11086	0,0190
11087	B
11088	A
11089	B
11090	B
11102	0,0130
11115	A
11119	A
11129	B
11130	B
11131	B
11132	B
11133	1,5710
11013	B
11015	B
11028	B
11029	A
11034	C
11038	C
11063	0,0092
11065	B
11068	C
11072	C
11077	C
11084	B
11112	A
11124	A
11125	B
11128	B
11017	0,2593
11018	B
11071	C
11078	C
11101	0,0041
11104	A
11107	A
11109	A
11069	B
11070	C
11079	B
11091	C
11092	0,0135
11093	B
11094	0,0188
11095	C
11096	B

11097	B
11098	B
11099	C
11100	B
11110	0,3140
11111	A
11108	A
11120	A
Промеж. соед. 1300V	B
Промеж. соед. 1300W	B
Промеж. соед. 1300X	B
Промеж. соед. 1300Y	C
11001	0,9522
11019	A
Промеж. соед. 1300A	C
Промеж. соед. 1400A	C
Промеж. соед. 1400B	C
Промеж. соед. 1400C	C
Промеж. соед. 1400D	C
Промеж. соед. 1400E	C
Промеж. соед. 1400F	C
Промеж. соед. 1400G	C
Промеж. соед. 1400H	C
Промеж. соед. 1400I	B
Промеж. соед. 1400J	0,0088
11002	B
11007	B
11008	A
11020	A
11031	B
11134	B
11005	B
11006	B
11009	0,0914
11010	B
11011	B
11016	B
11014	A
11030	A
11103	B
11116	B
11123	B
11126	B
11003	0,0546
11004	B
11021	A
11022	A
11023	A
11024	A
11025	A

036279

11026	A
11027	A
11114	A
11135	B
11136	B
11137	B
11138	B
11139	B
11140	B
11141	B
11142	B
11143	C
11144	B
11145	C
11146	B
11147	V
11148	V
11149	V
11150	B
11151	B
11152	A
11153	B
11154	C
11155	C
11156	C
11157	B
11158	B
11159	B
11160	A
11161	A
11162	A
11163	C
11164	C
11165	C
11166	A
11167	C
11168	C
11169	0,0039
11170	C
11171	C
11172	B
11173	A
11174	B
11175	B
11176	B
11177	A
11178	C
11179	0,003
11180	B
11181	A

11182	A
11183	A
11184	B
11185	B
11186	---
11187	B
11188	0,28
11189	A
11190	B
11191	B
11192	B
11193	B
11194	B
11195	B
11196	B
11197	B
11198	B
11199	B
11200	B
11201	B
11202	B
11203	B
11204	B
11205	0,01
11206	B
11207	B
11208	B
11209	B
11210	B
11211	C
11212	B
11213	B
11214	B
11215	B
11216	B
11217	B
11218	B
11219	B
11220	B
11221	B
11222	B
11223	B
11224	C
11225	C
11226	C
11227	C
11228	B
11229	B
11230	A
11231	B

11232	B
11233	C
11234	C
11235	B
11236	C
11237	B
11238	C
11239	B
11240	0,01
11241	B
11242	B
11243	A
11244	A
11245	B
11246	B
11247	B
11248	0,22
11249	C
11250	C
11251	B
11252	B
11253	C
11254	C
11255	C
11256	B
14051	A
14052	B
14053	A
14054	A
14055	0,3880
14056	A
14057	A
14058	A
14060	A
14085	B
14086	B
14087	A
14088	0,7989
14082	B
Промеж. соед. 130AA	B
Промеж. соед. 130AB	B
Промеж. соед. 130AF	C
Промеж. соед. 130AG	C
Промеж. соед. 130AI	C
Промеж. соед. 130AD	B
Промеж. соед. 130AE	B
Промеж. соед. 130AH	C
Промеж. соед. 130AJ	C
Промеж. соед. 130AK	C
Промеж. соед. 130AL	C

036279

13051	B
13052	B
13122	A
13123	0,150
13124	B
13125	B
13126	B
13127	B
13128	0,013
13129	B
13130	C
13131	B
13132	0,0033
13133	C
14059	B
14061	B
14062	B
14063	B
14064	C
14065	B
14066	C
14067	0,0104
14068	B
14069	B
14070	B
14071	B
14072	0,0085
14073	B
14074	B
14075	B
14076	C
14077	0,0209
14078	B
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0,6270
14092	C
14093	C
14094	B
14095	0,014
14096	0,790
14068	B
14097	0,0072
14098	C
14099	C
14100	C
14101	0,0062
14069	B

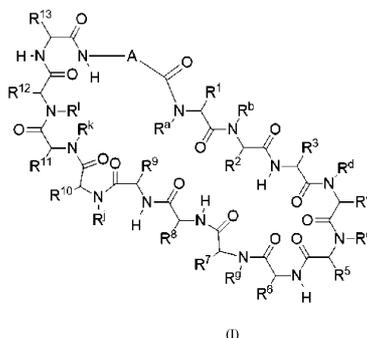
14070	B
14071	B
14072	0,0085
14073	B
14074	B
14075	B
14076	C
14077	B
14078	0,0108
14079	B
14080	B
14081	A
14083	B
14084	0,6270
14092	C
14102/14103	0,014
14104	A
14105	A
14106	A
14107	A
14121	B
14122	B
13141	A
13142	A
13143	A
14123	C
13144	B
13145	B
14124	B
13146	B
13147	A
13148	B
13149	B
13150	0,0209
13151	B
13152	C
13153	C
13154	C
13155	C
13156	C
13157	C
13158	C
13159	C
13160	C
13161	C
13162	0,0038
13163	C
13164	C
14125	C
14126	C
11257	C
11258	B
11259	C
11260	C
11261	C
11262	B
11263	C
11264	C
11265	B
11266	C
11267	B
11268	A
11269	Нет данных
11270	Нет данных
11271	Нет данных

Специалисту настоящей области техники будет понятно, что настоящее изобретение не должно

быть ограничено раскрытыми выше иллюстративными примерами и что оно может быть воплощено в других конкретных формах без отклонения от его основных признаков. Таким образом, необходимо, чтобы примеры рассматривали во всех отношениях как иллюстративные, а не ограничивающие, ссылки были сделаны на приложенную формулу изобретения, а не вышеуказанные примеры, и предусмотрено, что все изменения, которые подпадают под значение и диапазон равноценности формулы изобретения, таким образом включены в настоящее описание.

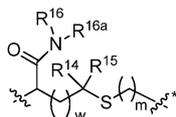
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из



где обозначает точку присоединения к карбонильной группе и обозначает точку присоединения к атому азота;

m равно 1 или 2;

w равно 0, 1 или 2;

R¹⁴ и R¹⁵ независимо выбраны из водорода и метила;

R^{16a} выбран из водорода и C₁-C₆-алкила;

R¹⁶ выбран из

-(C(R^{17a})₂)₂-X-R³⁰,

-C(R^{17a})₂C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂-X'-R³¹,

-C(R^{17a})₂[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})₂]_w-X-R³¹,

-(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_n-H и

-(C(R^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R¹⁷)-CO₂H;

где w' равно 2 или 3;

n' равно 1-6;

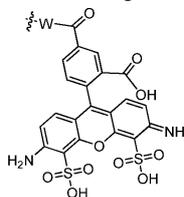
m' равно 0-5;

X представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из -NHC(O)NH- и -C(O)NH-, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂ и -(CH₂)CO₂H;

X' представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из -NHC(O)NH- и -C(O)NH-, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂ и -CH₂CO₂H, при условии, что X' отличается от незамещенного PEG;

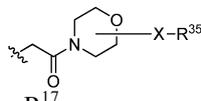
R³⁰ выбран из -CO₂H, -C(O)NR^wR^x и -CH₃, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C₁-C₆-алкила, при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R³⁰ отличен от -CH₃;

R³¹ представляет собой -CO₂H, -C(O)NR^wR^x, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C₁-C₆-алкила, -CH₃, алекса-5-SDP и биотина, и алекса-5-SDP представляет собой



где W представляет собой O или NH;

каждый R^{17a} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$,
 каждый R^{17} независимо выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$,
 $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$ и $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$, где z равно 1-6 и R^{35} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, где
 R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила; CH_3 , биотина, -2-фторпиридина, $-C(O)-(CH_2)_2$ -
 $C(O)O$ -витамина E, $-C(O)O$ -витамина E; и



при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-CH_3$ или $-CH_2OH$;

R^a , R^c , R^j и R^k , каждый независимо друг от друга, выбраны из водорода и метила;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо выбраны из боковой цепи природной аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, и боковой цепи не природной аминокислоты, выбранной из C_2 - C_7 -алкенила, C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил- C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфанил- C_1 - C_3 -алкила, амидо- C_1 - C_3 -алкила, амино- C_1 - C_3 -алкила, азаиндолил- C_1 - C_3 -алкила, бензотиазолил- C_1 - C_3 -алкила, бензотиенил- C_1 - C_3 -алкила, бензилокси- C_1 - C_3 -алкила, карбокси- C_1 - C_3 -алкила, C_3 - C_{14} -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкила, дифенилметила, фуранил- C_1 - C_3 -алкила, имидазолил- C_1 - C_3 -алкила, нафтил- C_1 - C_3 -алкила, пиридинил- C_1 - C_3 -алкила, тиазолил- C_1 - C_3 -алкила, тиенил- C_1 - C_3 -алкила;

бифенил- C_1 - C_3 -алкила, в котором бифенил необязательно замещен метильной группой;

гетероциклила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфониламино, амидо, amino, амино- C_1 - C_3 -алкила, аминсульфонила, карбокси, циано, галогена, галоген- C_1 - C_3 -алкила, гидрокси, $-NC(NH_2)_2$, нитро и $-OP(O)(OH)_2$, где гетероциклил представляет собой пяти-, шести- или семичленное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

индолил- C_1 - C_3 -алкила, в котором часть индолила необязательно замещена одной группой, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, карбокси- C_1 - C_3 -алкила, галогена, гидрокси и фенила, причем фенил необязательно дополнительно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -алкила и галогена;

NR^xR^y (C_1 - C_7 -алкил), в котором R^x и R^y независимо выбраны из водорода, C_2 - C_4 -алкеноксикарбонила, C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_3 -алкилкарбонила, C_3 - C_{14} -циклоалкилкарбонила, фуранилкарбонила и фенилкарбонила, где, если алкильный линкер содержит более одного углерода, на цепи может быть дополнительная группа NR^xR^y ;

NR^uR^v -карбонил- C_1 - C_3 -алкила, в котором R^u и R^v независимо выбраны из водорода, C_1 - C_3 -алкила и трифенилметила;

фенила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфониламино, амидо, amino, amino- C_1 - C_3 -алкила, аминсульфонила, карбокси, циано, галогена, галоген- C_1 - C_3 -алкила, гидрокси, $-NC(NH_2)_2$, нитро и $-OP(O)(OH)_2$;

фенил- C_1 - C_3 -алкила, в котором фенильная часть необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфониламино, амидо, amino, amino- C_1 - C_3 -алкила, аминсульфонила, карбокси, циано, галогена, галоген- C_1 - C_3 -алкила, гидрокси, $-NC(NH_2)_2$, нитро и $-OP(O)(OH)_2$ и

фенокси- C_1 - C_3 -алкила, в котором фенил необязательно замещен группой C_1 - C_3 -алкила; или из кольца с соответствующей вицинальной R группой, как описано ниже;

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

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

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

R^e представляет собой водород или метил или R^e и R^7 вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, бензила, необязательно замещенного группой галогена, бензилокси,

циано, циклогексила, метила, галогена, гидроксид, изохинолиноксид, необязательно замещенного метокси- группой, хинолиноксид, необязательно замещенного галогеновой группой, тетразолил; и причем пирро- лидиновое и пиперидиновое кольцо необязательно конденсировано с циклогексильной, фенильной или индольной группой; и

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

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

m и w представляют собой 1; и

R^{14} , R^{15} и R^{16a} , каждый, представляют собой водород.

3. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$.

4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{17a} представляет собой водород;

X представляет собой цепь от 8 до 46 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, и где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

R^{30} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$; при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R^{30} отличен от $-CH_3$.

5. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{17a} выбран из водорода, $-CO_2H$ и $-CH_2CO_2H$;

X' представляет собой цепь от 8 до 48 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; при условии, что X' отличается от незамещенного PEG; и

R^{30} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$.

7. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_w-X-R^{31}$.

8. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{17a} выбран из водорода, $-CO_2H$ и $-CH_2CO_2H$;

X представляет собой цепь от 8 до 48 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

R^{31} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$.

9. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$.

10. Соединение по п.9 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{17a} представляет собой водород; и

каждый R^{17} выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$ и $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$; при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-CH_3$ или $-CH_2OH$;

z представляет собой 1-4;

R^{31} выбран из $-CH_3$, $-CO_2H$ и $-C(O)NH_2$;

X представляет собой цепь от 7 до 155 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $C(O)NH$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$; и

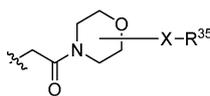
R^{35} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, CH_3 , биотина, 2-фторпиперидина, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)O$ -витамин E и $-C(O)O$ -витамин E.

11. Соединение по п.2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{16} представляет собой $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$.

12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где m' равно 1-3;

каждый R^{17a} представляет собой водород;

каждый R^{17} выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_zCO_2H$, $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$, $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$ и $C(O)O$ -витамина E; и



при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CH}_2\text{OH}$;

z представляет собой 1-4;

R^{31} выбран из $-\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

X представляет собой цепь от 20 до 60 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ и $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$; и

R^{35} выбран из $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^w\text{R}^x$, CH_3 , биотина, 2-фторпиридина, $-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -витамин Е и $-\text{C}(\text{O})\text{O}$ -витамин Е.

13. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой фенил- C_1 - C_3 -алкил, причем фенильная часть необязательно замещена гидроксилем, галогеном или метокси; R^2 представляет собой C_1 - C_7 -алкил или R^2 и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперидиновое кольцо; R^3 представляет собой $\text{NR}^x\text{R}^y(\text{C}_1$ - C_7 -алкил), NR^uR^v -карбонил- C_1 - C_3 -алкил или карбокси- C_1 - C_3 -алкил; R^4 и R^d вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо; R^5 представляет собой гидрокси- C_1 - C_3 -алкил, имидазолил- C_1 - C_3 -алкил или $\text{NR}^x\text{R}^y(\text{C}_1$ - C_7 -алкил); R^6 представляет собой карбокси- C_1 - C_3 -алкил, NR^uR^v -карбонил- C_1 - C_3 -алкил, $\text{NR}^x\text{R}^y(\text{C}_1$ - C_7 -алкил) или C_1 - C_7 -алкил; R^7 и R^g вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидиновое кольцо, необязательно замещенное гидрокси; R^8 и R^{10} представляют собой бензотиенил или индолил- C_1 - C_3 -алкил, необязательно замещенный карбокси- C_1 - C_3 -алкилом; R^9 представляет собой гидрокси- C_1 - C_3 -алкил, амино- C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_7 -алкил, R^{11} представляет собой C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкил или C_1 - C_7 -алкил; R^{12} представляет собой C_1 - C_7 -алкил или гидрокси- C_1 - C_3 -алкил; и R^{13} представляет собой C_1 - C_7 -алкил, карбокси- C_1 - C_3 -алкил или $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(\text{NH})\text{NH}_2$.

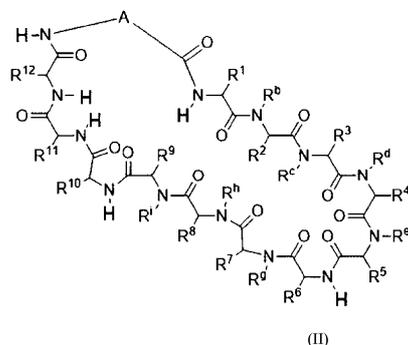
14. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

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

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

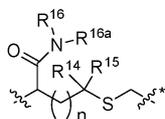
R^k представляет собой метил или R^k и R^{11} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной или двумя группами, независимо выбранными из amino,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

15. Соединение формулы (II)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

A выбран из



где n равно 0 или 1;

R^{14} и R^{15} независимо выбраны из водорода и метила;

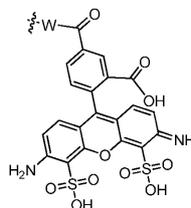
R^{16a} выбран из водорода и C_1 - C_6 -алкила;
 R^{16} выбран из
 $-(C(R^{17a})_2)_2-X-R^{30}$,
 $-C(R^{17a})_2C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2-X'-R^{31}$,
 $-C(R^{17a})_2[C(O)N(R^{16a})C(R^{17a})_2]_{w'}-X-R^{31}$,
 $-(C(R^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_n-H$ и
 $-(CR^{17a})(R^{17})C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R^{17})-CO_2H$;
 где w' равно 2 или 3;
 n' равно 1-6;
 m' равно 1-5;

X представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из $-NHC(O)NH-$ и $-C(O)NH$, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$,

X' представляет собой цепь от 1 до 172 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две, три или четыре группы, выбранные из $-NHC(O)NH-$ и $-C(O)NH$, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной-шестью группами, независимо выбранными из $-CO_2H$, $-C(O)NH_2$ и $-CH_2CO_2H$, при условии, что X' отличается от незамещенного PEG;

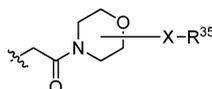
R^{30} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$ и $-CH_3$, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила, при условии, что, если X представляет собой полностью углеродную цепь, R^{30} отличен от $-CH_3$;

R^{31} представляет собой $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, где R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила, $-CH_3$, алекса-5-SDP и биотина, где алекса-5-SDP представляет собой



где W представляет собой O или NH ;

каждый R^{17a} независимо выбран из водорода, C_1 - C_6 -алкила, $-CH_2OH$, $-CH_2CO_2H$, $-(CH_2)_2CO_2H$,
 каждый R^{17} независимо выбран из водорода, $-CH_3$, $(CH_2)_zN_3$, $-(CH_2)_zNH_2$, $-X-R^{31}$, $-(CH_2)_2CO_2H$,
 $-CH_2OH$, $CH_2C\equiv CH$ и $-(CH_2)_z$ -триазолил- $X-R^{35}$, где z равно 1-6 и R^{35} выбран из $-CO_2H$, $-C(O)NR^wR^x$, где
 R^w и R^x независимо выбраны из водорода и C_1 - C_6 -алкила; CH_3 , биотина, -2 -фторпиридина, $-C(O)-(CH_2)_2-$
 $C(O)O$ -витамина E , $-C(O)O$ -витамина E и



при условии, что по меньшей мере один R^{17} отличен от водорода, $-CH_3$ или $-CH_2OH$;

R^b и R^c представляют собой метил;

R^8 выбран из водорода и метила;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо выбраны из боковой цепи природной аминокислоты, выбранной из аланина, аргинина, аспарагина, аспарагиновой кислоты, цистеина, глутамина, глутаминовой кислоты, глицина, гистидина, изолейцина, лейцина, лизина, метионина, фенилаланина, пролина, серина, треонина, триптофана, тирозина и валина, и боковой цепи не природной аминокислоты, выбранной из C_2 - C_7 -алкенила, C_1 - C_3 -алкокси- C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_6 -алкоксикарбонил- C_1 - C_3 -алкила, C_1 - C_7 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфанил- C_1 - C_3 -алкила, амидо- C_1 - C_3 -алкила, амино- C_1 - C_3 -алкила, азаиндолил- C_1 - C_3 -алкила, бензотиазолил- C_1 - C_3 -алкила, бензотиенил- C_1 - C_3 -алкила, бензилокси- C_1 - C_3 -алкила, карбокси- C_1 - C_3 -алкила, C_3 - C_{14} -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкила, дифенилметила, фуранил- C_1 - C_3 -алкила, имидазолил- C_1 - C_3 -алкила, нафтил- C_1 - C_3 -алкила, пиридинил- C_1 - C_3 -алкила, тиазолил- C_1 - C_3 -алкила, тиенил- C_1 - C_3 -алкила; бифенил- C_1 - C_3 -алкила, в котором бифенил необязательно замещен метильной группой;

гетероциклила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C_1 - C_4 -алкокси, C_1 - C_4 -алкила, C_1 - C_3 -алкилсульфониламино, амидо, амино, амино- C_1 - C_3 -алкила, аминсульфонила, карбокси, циано, галогена, галоген- C_1 - C_3 -алкила, гидроксид, $-NC(NH_2)_2$, нитро и $-OP(O)(OH)_2$, где гетероциклил представляет собой пяти-, шести- или семичленное кольцо, содержащее один, два или три гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

индолил- C_1 - C_3 -алкила, в котором часть индолила необязательно замещена одной группой, выбранной из C_1 - C_3 -алкила, карбокси- C_1 - C_3 -алкила, галогена, гидроксид и фенила, причем фенил необязательно дополнительно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из C_1 - C_3 -алкокси, C_1 - C_3 -алкила и галогена;

$NR^xR^y(C_1-C_7$ -алкил), в котором R^x и R^y независимо выбраны из водорода, C_2 - C_4 -

алкеноксикарбонила, C₁-C₃-алкила, C₁-C₃-алкилкарбонила, C₃-C₁₄-циклоалкилкарбонила, фурилкарбонила и фенилкарбонила, и если алкильный линкер содержит более одного углерода, на цепи может быть дополнительная группа NR^xR^y;

NR^uR^v-карбонил-C₁-C₃-алкила, в котором R^u и R^v независимо выбраны из водорода, C₁-C₃-алкила и трифенилметила;

фенила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, amino, amino-C₁-C₃-алкила, аминосульфонил, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидроксид, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂;

фенил-C₁-C₃-алкила, в котором фенильная часть необязательно замещена одной, двумя, тремя, четырьмя или пятью группами, независимо выбранными из C₁-C₄-алкокси, C₁-C₄-алкила, C₁-C₃-алкилсульфониламино, амидо, amino, amino-C₁-C₃-алкила, аминосульфонил, карбокси, циано, галогена, галоген-C₁-C₃-алкила, гидроксид, -NC(NH₂)₂, нитро и -OP(O)(OH)₂ и

феноксид-C₁-C₃-алкила, в котором фенил необязательно замещен группой C₁-C₃-алкила; или из кольца с соответствующей вицинальной R группой, как описано ниже;

R^d выбран из водорода и метила или R^d и R⁴ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галогенметила и гидроксид;

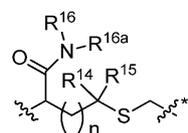
R^e выбран из водорода и метила или R^e и R⁵ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галогенметила и гидроксид;

R^h выбран из водорода и метила или R^h и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо, выбранное из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галогенметила и гидроксид; и

Rⁱ выбран из водорода и метила или Rⁱ и R⁹ вместе с атомами, к которым они присоединены, выбраны из азетидина, пирролидина, морфолина, пиперидина, пиперазина и тетрагидротиазола; причем каждое кольцо необязательно замещено одной-четырьмя группами, независимо выбранными из amino, циано, метила, галогена, галогенметила и гидроксид.

16. Соединение по п. 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

A представляет собой



n равно 1;

R¹⁶ представляет собой -(CR^{17a})(R¹⁷)C(O)NR^{16a})_m-C(R^{17a})(R¹⁷)-CO₂H;

каждый R^{16a} представляет собой водород;

m' равно 2, 3 или 4;

каждый R^{17a} представляет собой водород;

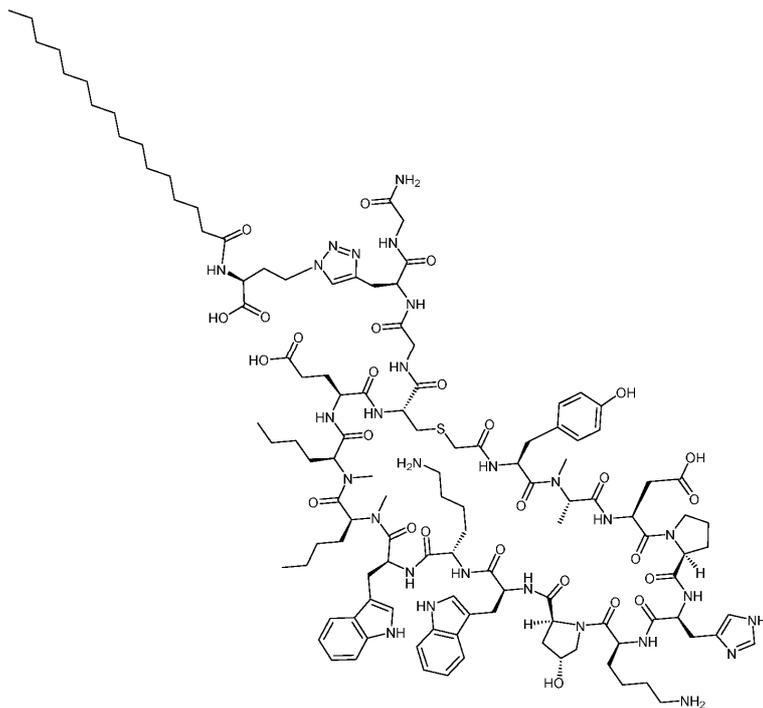
каждый R¹⁷ независимо выбран из водорода, -(CH₂)_zNH₂, -X-R³¹ и -CH₂C≡CH;

z равно 4;

X представляет собой цепь от 26 до 155 атомов, причем атомы выбраны из углерода и кислорода, где цепь может содержать одну, две или три C(O)NH группы, включенные в нее; и где цепь необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из -CO₂H, -C(O)NH₂, -CH₂C(O)NH₂ и -CH₂CO₂H; и

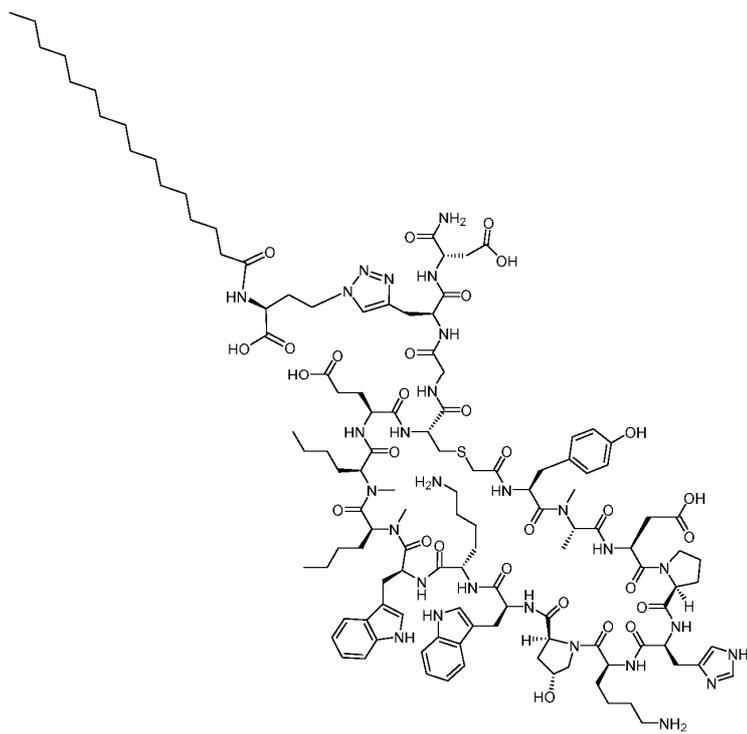
R³¹ представляет собой -CH₃, алекса-5-SDP и биотин.

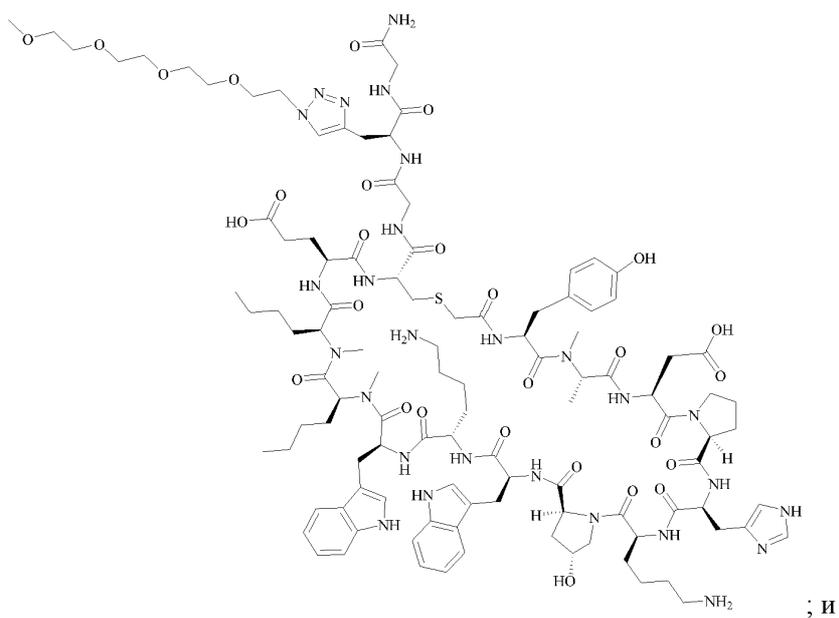
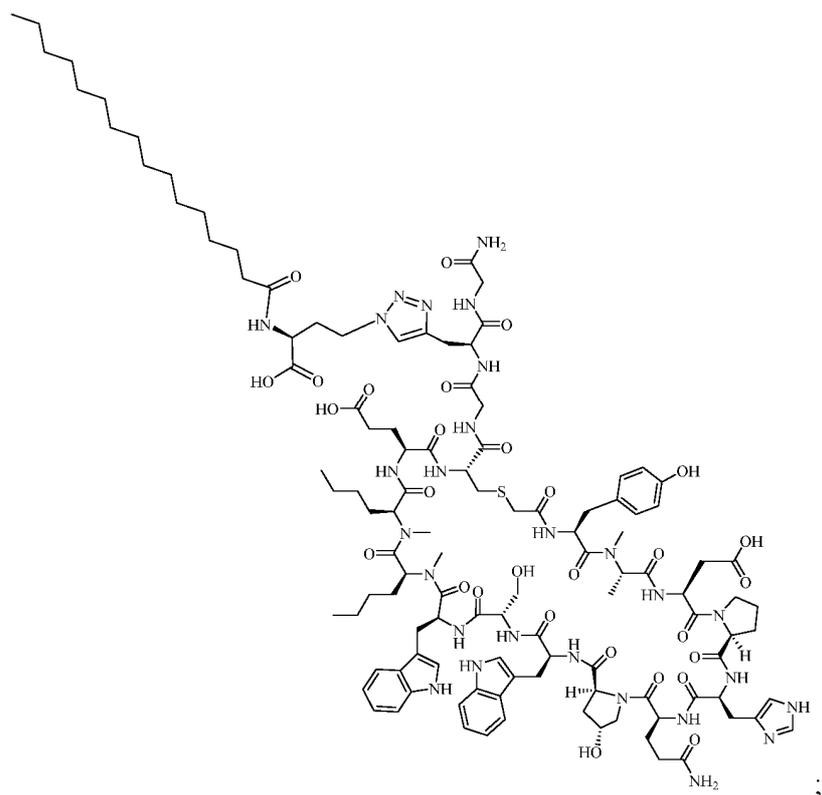
17. Соединение, выбранное из:

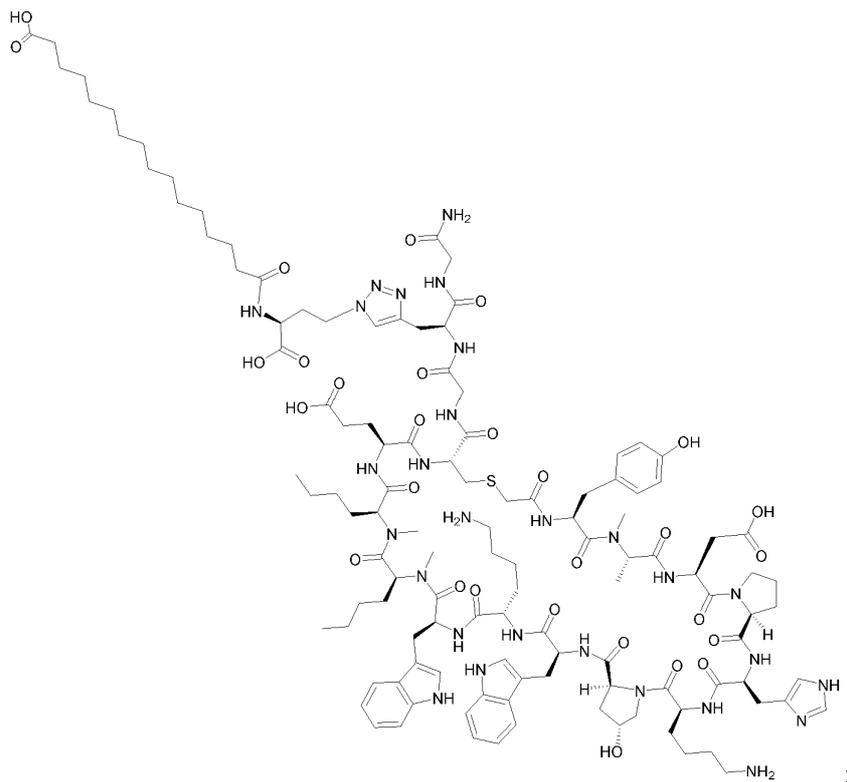


или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение, выбранное из:

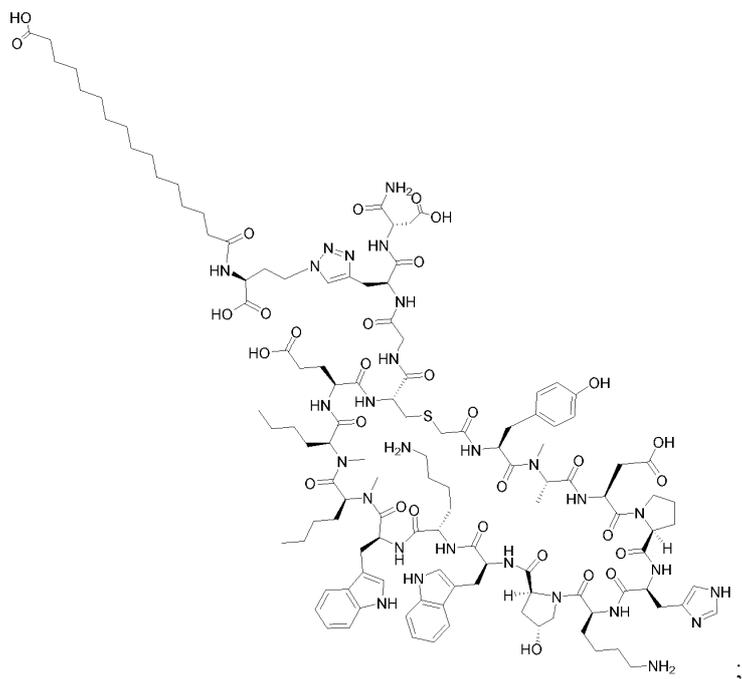


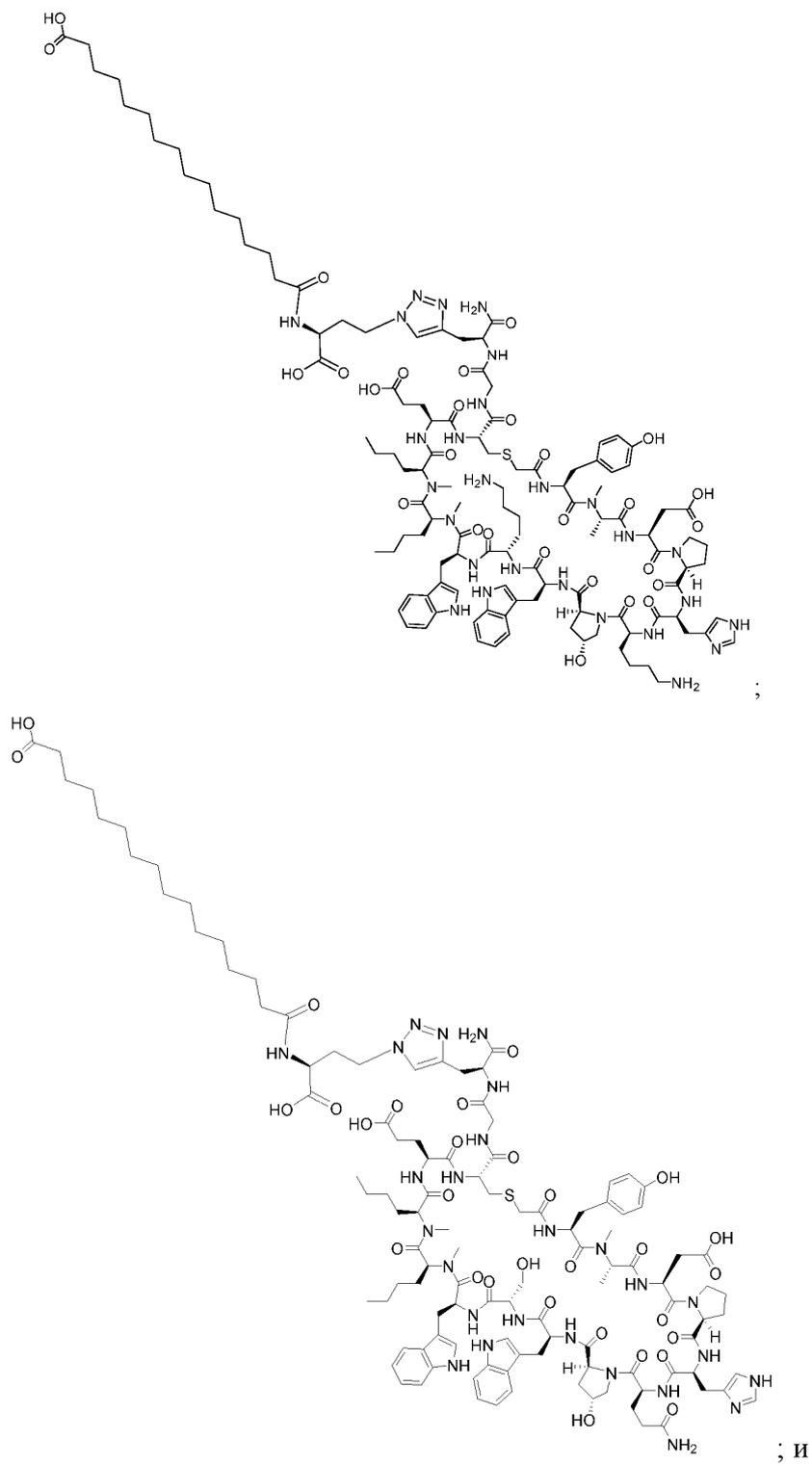


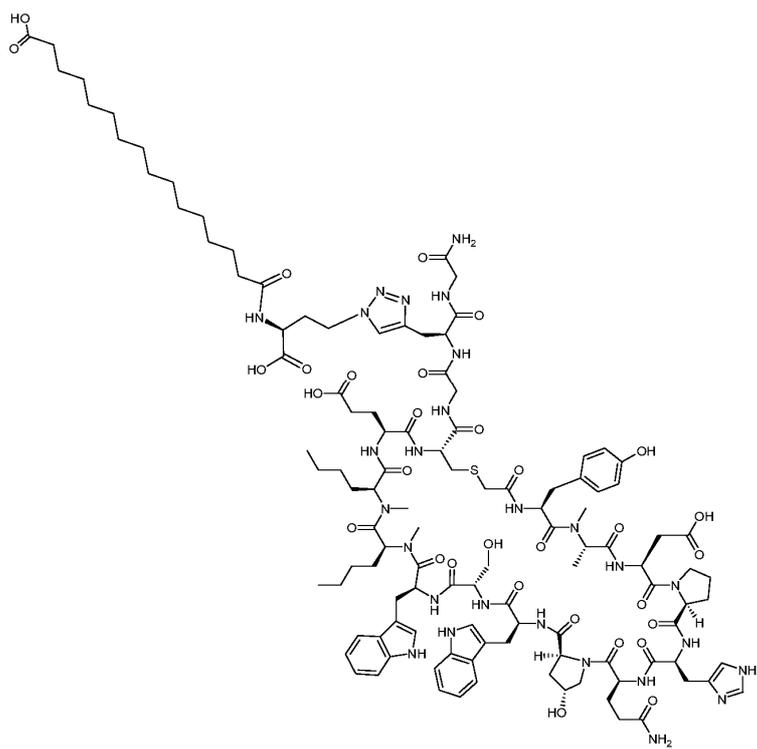


или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение, выбранное из:

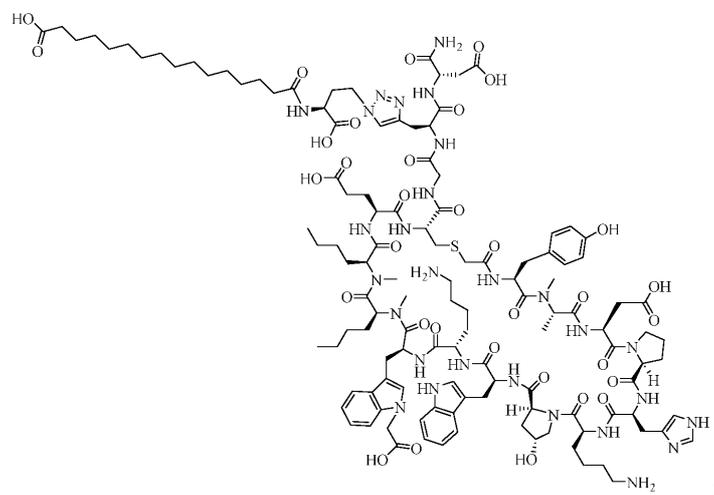
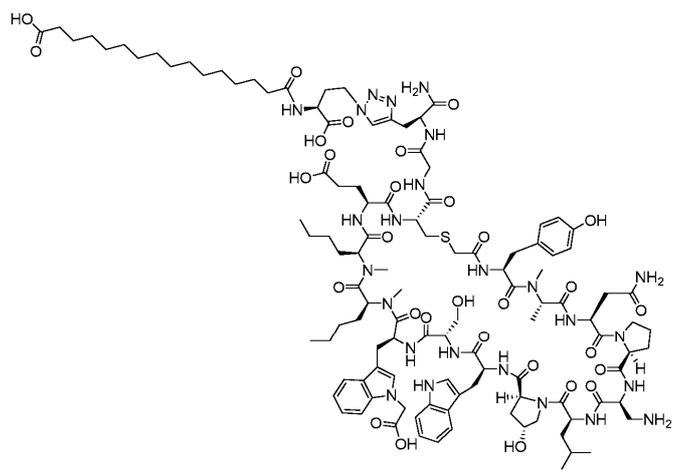


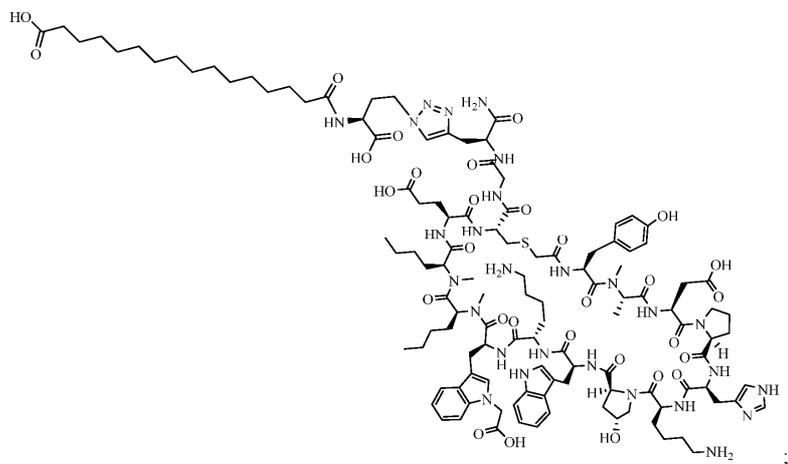
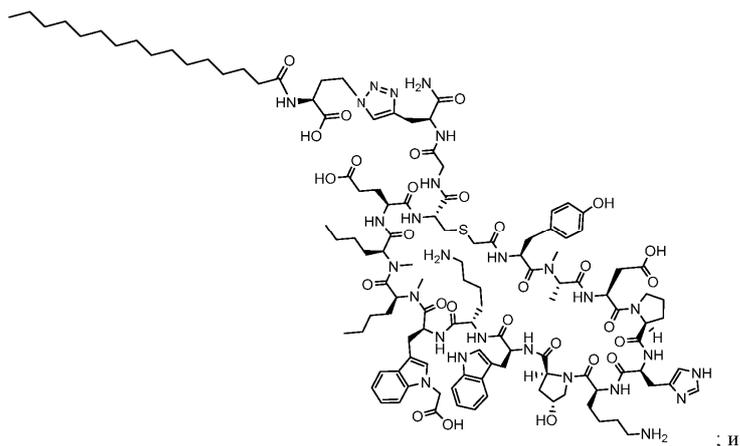




или его фармацевтически приемлемая соль.

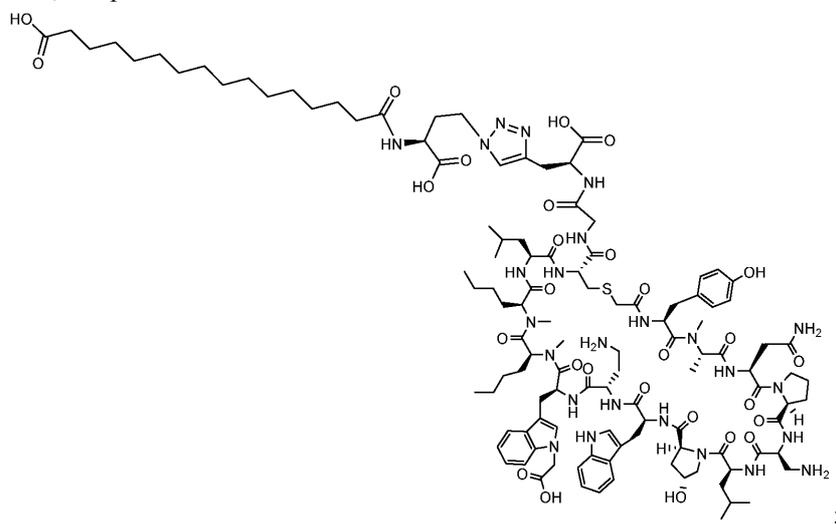
20. Соединение, выбранное из:

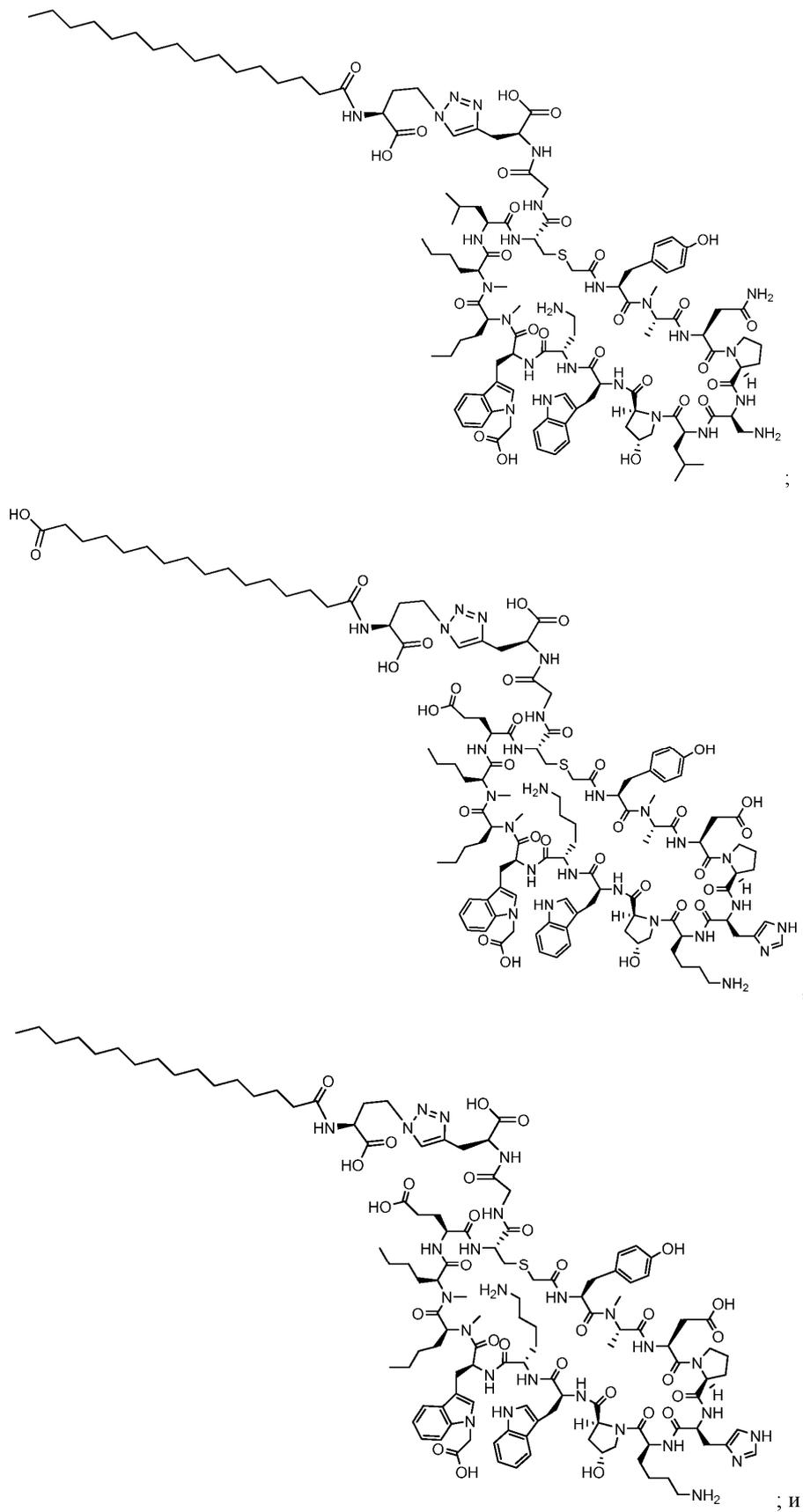


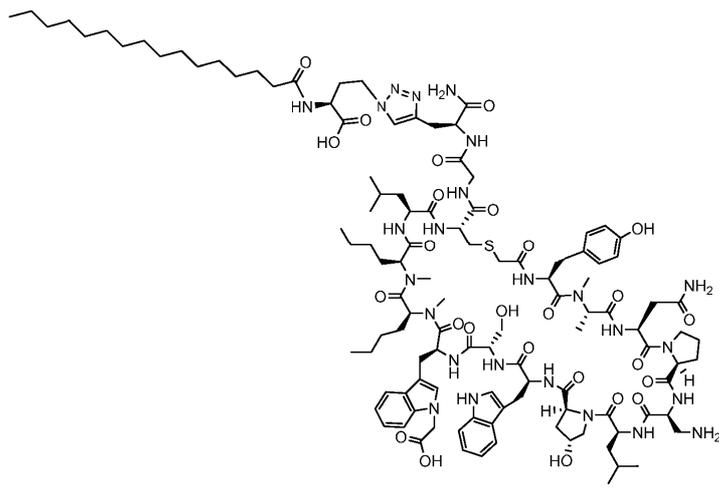


или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение, выбранное из:

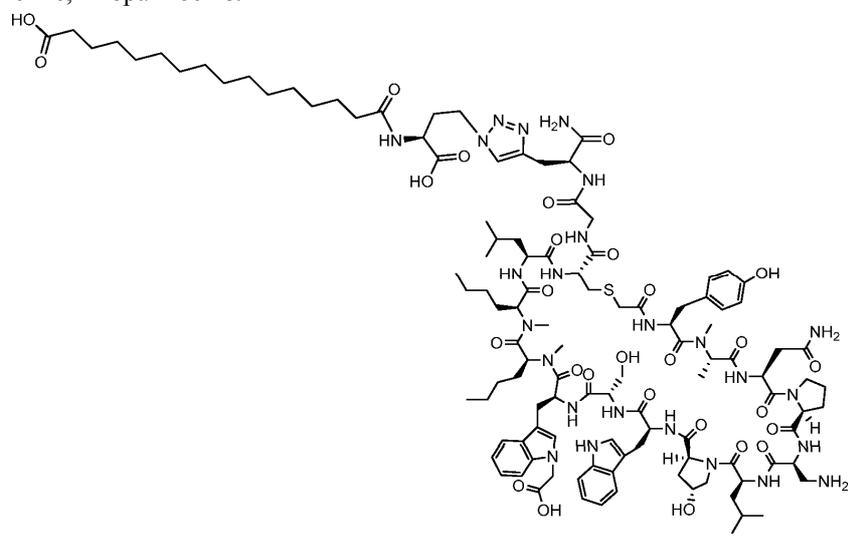


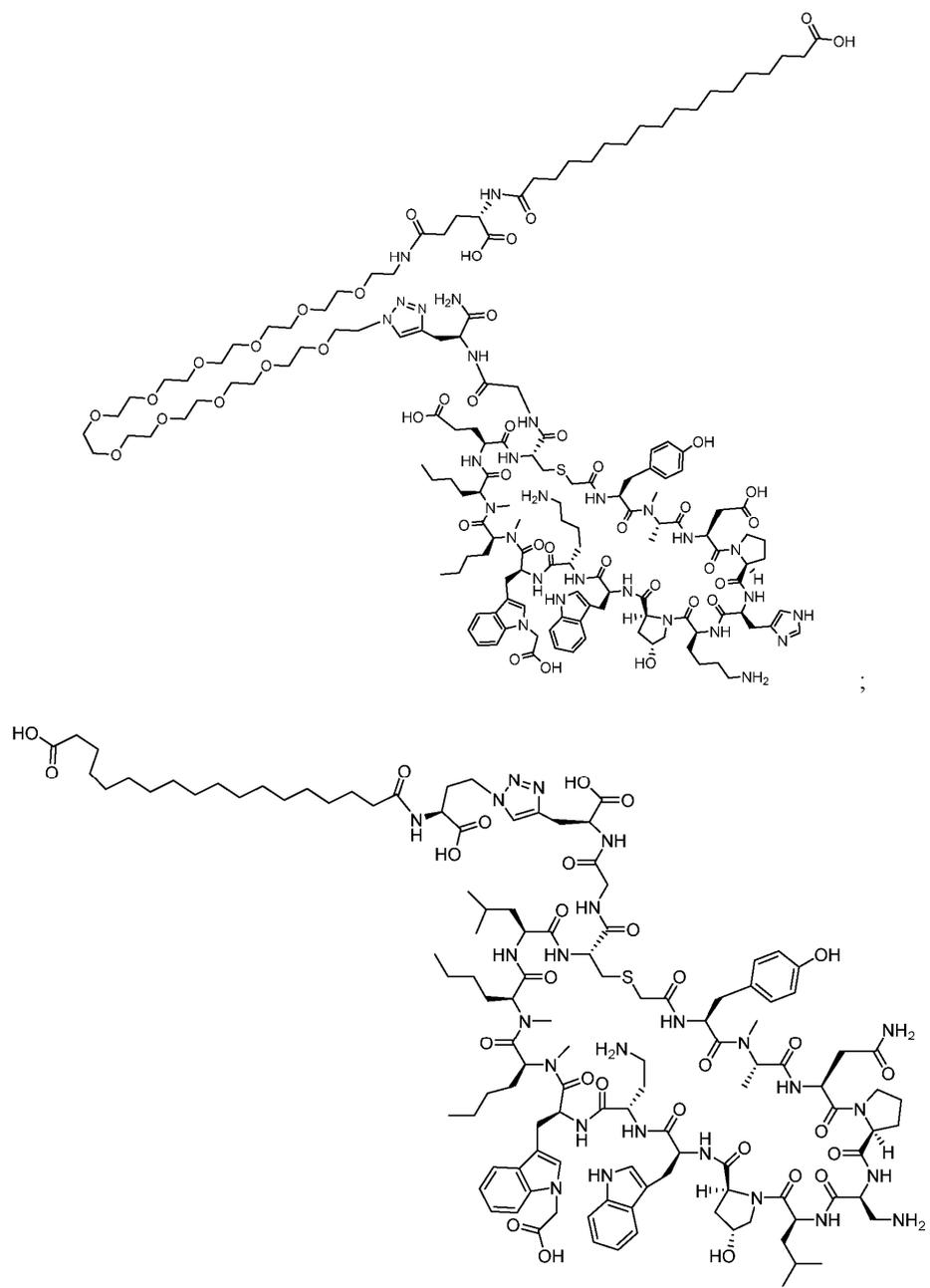


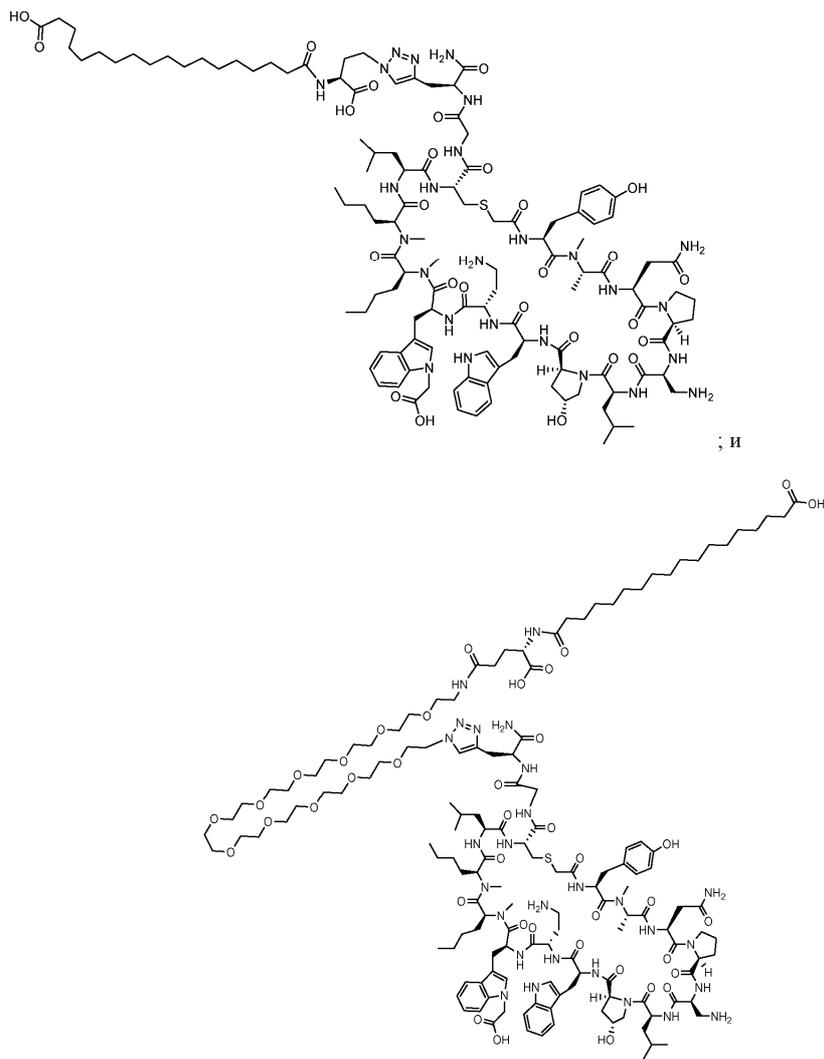


или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение, выбранное из:

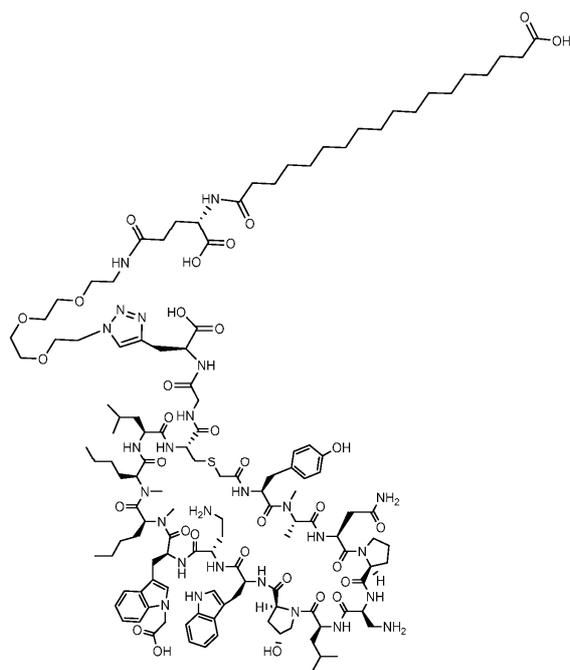


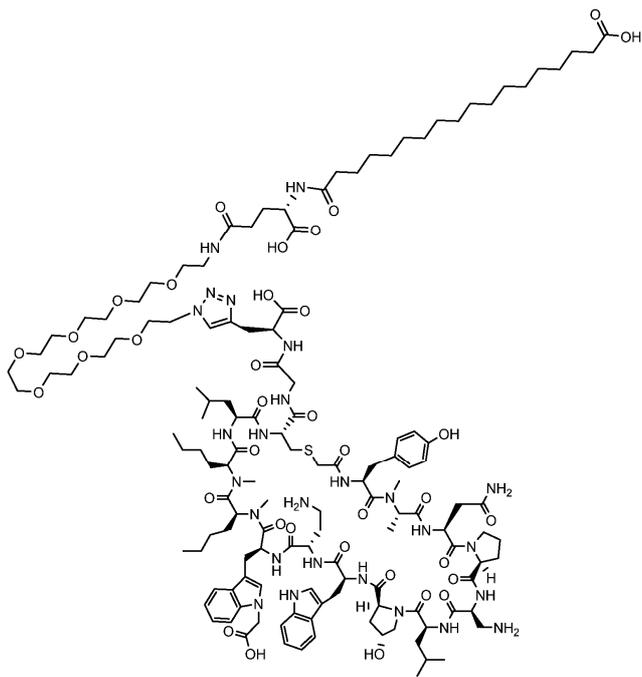




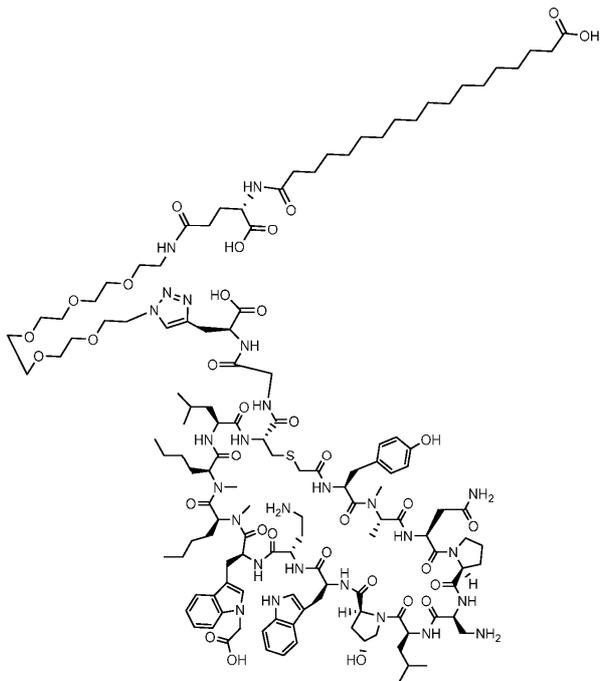
или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение, выбранное из:

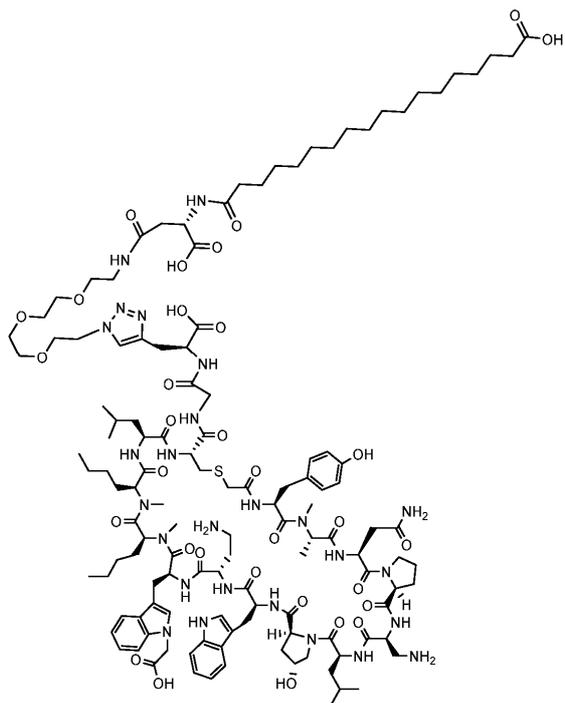




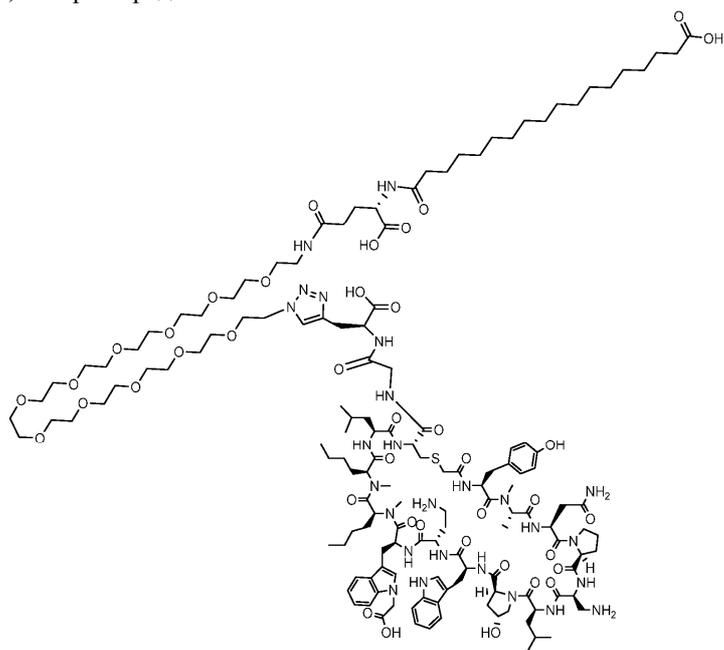
;



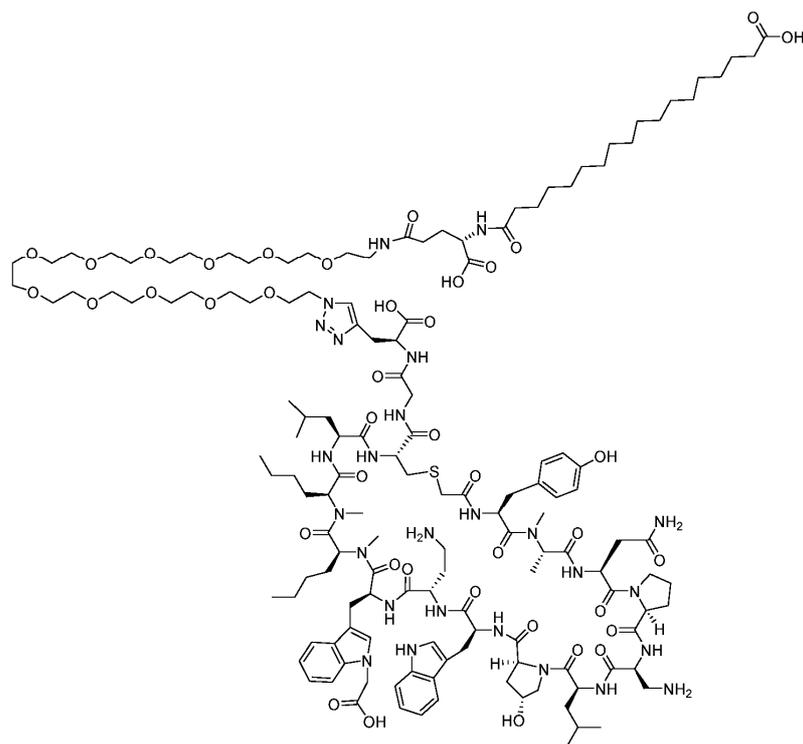
; И



или его фармацевтически приемлемая соль.
24. Соединение, которое представляет собой



или его фармацевтически приемлемая соль.
25. Соединение, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Применение соединения по п.1 или его терапевтически приемлемой соли для усиления, стимулирования и/или увеличения иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта.

27. Применение соединения по п.1 или его терапевтически приемлемой соли для ингибирования роста, пролиферации или метастазирования злокачественных клеток у нуждающегося в этом субъекта.

28. Применение по п.27, при котором злокачественная опухоль выбрана из меланомы, почечно-клеточной карциномы, плоскоклеточного или неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легких (NSCLC), колоректального рака, кастрационно-резистентной злокачественной опухоли предстательной железы, злокачественной опухоли яичников, злокачественной опухоли желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы поджелудочной железы, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, карциномы пищевода, желудочно-кишечного тракта и молочной железы, а также гематологических злокачественных новообразований.

29. Применение соединения по п.1 или его терапевтически приемлемой соли для лечения инфекционного заболевания у нуждающегося в этом субъекта.

30. Применение по п.29, при котором инфекционное заболевание вызывается вирусом.

31. Применение по п.30, при котором вирус выбран из ВИЧ, гепатита А, гепатита В, гепатита С, вируса герпеса и гриппа.

32. Применение соединения по п.1 или его терапевтически приемлемой соли для лечения септического шока у нуждающегося в этом субъекта.

33. Применение соединения по п.1 или его терапевтически приемлемой соли для блокирования взаимодействия PD-L1 с PD-1 у субъекта.

