

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **039229**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2021.12.21**

(21) Номер заявки  
**201890727**

(22) Дата подачи заявки  
**2016.10.21**

(51) Int. Cl. *A61K 31/13* (2006.01)  
*A61K 31/135* (2006.01)  
*A61K 31/137* (2006.01)  
*C07C 211/03* (2006.01)  
*C07C 211/26* (2006.01)  
*C07C 211/27* (2006.01)

(54) **МОДУЛЯТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕСТРИНА-GATOR2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **62/245,553; 62/336,219**

(32) **2015.10.23; 2016.05.13**

(33) **US**

(43) **2019.01.31**

(86) **PCT/US2016/058188**

(87) **WO 2017/070518 2017.04.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**НАВИТОР ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,  
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Фетальверо Кристина Мишель,  
Нарайян Сридхар, О'Нил Дэвид  
Джон, Сайях Эддин, Сенгупта Шомит  
(US)**

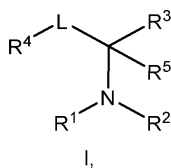
(74) Представитель:  
**Нилова М.И. (RU)**

(56) PUBCHEM, Substance Record for SID 4757389 Create Date: 2005-09-08 [retrieved on 16 February 2017]. Retrieved from the Internet: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/4757389>>. entire document

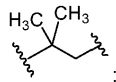
PUBCHEM, Substance Record for SID 8685219. Create Date: 2006-03-14 [retrieved on 22 November 2016]. Retrieved from the Internet: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/8685219>>. entire document

PUBCHEM, Substance Record for SID 219681321. Create Date: 2014-10-21 [retrieved on 22 November 2016]. Retrieved from the Internet: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/219681321>>. entire document

(57) В изобретении предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>1</sup> представляет собой H; R<sup>2</sup> представляет собой H; R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH; L представляет собой



R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>F; и R<sup>5</sup> представляет собой H. Также предложены композиции, содержащие указанные соединения, и способ лечения депрессии с их применением.

**B1****039229****039229 B1**

### Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, подходящим для модуляции взаимодействия сестрин-GATOR2, тем самым опосредованно селективно модулирующим активность mTORC1. В изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способ применения указанных композиций для лечения депрессии.

### Уровень техники

Протеинкиназа - механистическая мишень комплекса рапамицина 1 (mTORC1) является основным регулятором роста, восприимчивым к различным внешним стимулам, таким как факторы роста, клеточные стрессы и уровни питательных веществ и энергии. При активации mTORC1 фосфорилирует субстраты, усиливающие анаболические процессы, такие как трансляция мРНК и синтез липидов, и сокращает катаболические процессы, такие как аутофагия. Дисрегуляция mTORC1 происходит при большом количестве заболеваний, включая, среди прочих, диабет, эпилепсию, нейродегенерацию, иммунный ответ, подавление роста скелетных мышц и рак (Howell et al., (2013) *Biochemical Society transactions* 41, 906-912; Kim et al., (2013) *Molecules and cells* 35, 463-473; Laplante and Sabatini, (2012) *Cell* 149, 274-293).

Многие вышерасположенные факторы, включая факторы роста и уровни энергии, подают сигналы mTORC1 через комплекс TSC (комплекс туберкулезного склероза), регулирующий Rheb - малую ГТФазу, которая является основным активатором mTORC1 (Brugarolas et al., (2004) *Genes & Development* 18, 2893-2904; Garami et al., (2003) *Molecular Cell* 11, 1457-1466; Inoki et al., (2003) *Genes & Development* 17, 1829-1834; Long et al., (2005) *Current Biology* 15, 702-713; Sancak et al., (2008) *Science* (New York, NY) 320, 1496-1501; Saucedo et al., (2003) *Nature cell biology* 5, 566-571; Stocker et al., (2003) *Nature cell biology* 5, 559-565; Tee et al., (2002) *Proc Natl Acad Sci USA* 99, 13571-13576). По-видимому, аминокислоты не подают сигналы mTORC1 по оси TSC-Rheb, а вместо этого действуют через гетеродимерные ГТФазы Rag, состоящие из RagA или RagB, связанных с RagC или RagD соответственно (Hirose et al., (1998) *Journal of cell science* 111 (Pt 1), 11-21; Kim et al., (2008) *Nature cell biology* 10, 935-945; Nobukuni et al., (2005) *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 14238-14243; Roccio et al., (2005) *Oncogene* 25, 657-664; Sancak et al., (2008) *Science* (New York, NY) 320, 1496-1501; Schürmann et al., (1995) *The Journal of biological chemistry* 270, 28982-28988; Sekiguchi et al., (2001) *The Journal of biological chemistry* 276, 7246-7257; Smith et al., (2005) *The Journal of biological chemistry* 280, 18717-18727). ГТФазы Rag контролируют внутриклеточную локализацию mTORC1, а аминокислоты способствуют его перемещению на поверхность лизосом, где также находятся ГТФаза Rheb (Buerger et al., (2006) *Biochemical and Biophysical Research Communications* 344, 869-880; Dibble et al., (2012) *Molecular cell* 47, 535-546; Saito et al., (2005) *Journal of Biochemistry* 137, 423-430; Sancak et al., (2008) *Science* (New York, NY) 320, 1496-1501). Было идентифицировано несколько положительных компонентов сигнального пути, расположенных выше ГТФаз. Комплекс Ragulator локализует ГТФазы Rag на поверхности лизосом и вместе с вакуолярной АТФазой способствует замене ГДФ (гуанозиндифосфат) на ГТФ (гуанозинтрифосфат) на RagA/B (Bar-Peled et al., (2012) *Cell* 150, 1196-1208; Sancak et al., (2010) *Cell* 141, 290-303; Zoncu et al., (2011) *Science Signaling* 334, 678-683). Отдельный комплекс FLCN-FNIP (фолликулин - фолликулин-связывающий белок) воздействует на RagC/D и стимулирует гидролиз его ГТФ до ГДФ (Tsun et al., 2013). Когда RagA/B загружен ГТФ, а RagC/D - ГДФ, гетеродимеры связываются и перемещают mTORC1 к поверхности лизосом, где она может взаимодействовать со своим активатором, ГТФазой Rheb.

В последних исследованиях было установлено, что мультибелковый комплекс GATOR1 (комплекс 1 ГТФ-активирующего белка, направленного на Rag) является одним из основных отрицательных регуляторов сигнального пути чувствительности к аминокислотам, и его потеря приводит к полной потере чувствительности сигналов mTORC1 к аминокислотному голоданию (Bar-Peled et al., (2013) *Science* 340, 1100-1106; Panchaud et al., (2013) *Science Signaling* 6, ra42). GATOR1 состоит из DEPDC5, Nprl2 и Nprl3 и является ГТФаза-активирующим белком (GAP) для RagA/B. Мультибелковый комплекс GATOR2, имеющий пять известных субъединиц (WDR24, WDR59, Mios, Sec13 и Seh1L), является положительным компонентом сигнального пути и расположен выше или параллельно GATOR1, однако до недавнего времени его молекулярная функция была неизвестна (Bar-Peled et al., (2013) *Science* 340, 1100-1106).

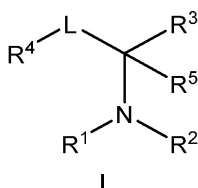
В последнее время были получены дополнительные сведения о сигнальном пути mTORC1 путем идентификации связывания GATOR2 с одним или более сестринами и демонстрации того, что полученный комплекс сестрин-GATOR2 регулирует внутриклеточную локализацию и активность mTORC1. В частности, присутствие комплексов сестрин-GATOR2 ингибирует сигнальный путь mTORC1 и снижает активность mTORC1 путем предотвращения перемещения mTORC1 к лизосомальной мембране. Взаимодействию GATOR2 с сестринами, в частности сестрином-1 и сестрином-2, противодействуют аминокислоты, в особенности лейцин и, в меньшей степени, изолейцин, метионин и валин. В присутствии лейцина GATOR2 не взаимодействует с сестрином-1 или сестрином-2, а mTORC1 способен мигрировать к лизосомальной мембране, где он проявляет активность. Сестрин-1 и сестрин-2 напрямую связывают лейцин и, в меньшей степени, изолейцин и метионин (Chantranupong et al., (2014) *Cell Rep.*;9(1):1-8). Связывание лейцина сестрином-1 или -2 необходимо для нарушения его взаимодействия с GATOR2 и последующей активации mTORC1. Мутанты сестрина-2, не способные связывать лейцин, не могут сигнализировать mTORC1 о присутствии лейцина, и клетки, лишенные сестрина-2 и его гомологов, приводят к

потере чувствительности mTORC1 к отсутствию лейцина (Wolfson et al., (2015) Science pii: ab2674 [электронная публикация до выхода в печать]). Сестрины представляют собой три родственных белка (сестрин-1, -2 и -3) с плохо охарактеризованными молекулярными функциями (Buckbinder et al., (1994) Proc Natl Acad Sci USA 91, 10640-10644; Budanov et al., (2002) Cell 134, 451-460; Peeters et al., (2003) Human genetics 112, 573-580). Сестрин-2 ингибирует передачу сигнала mTORC1, и было предположено, что он активирует AMPK (АМФ-активируемую протеинкиназу), расположенную выше TSC, а также взаимодействует с TSC (Budanov and Karin, (2008) Cell 134, 451-460), однако в более поздних исследованиях было обнаружено ингибирование mTORC1 сестрином-2 в отсутствие AMPK (Peng et al., (2014) Cell 159(1): 122-33), что еще больше подчеркивает важную роль, которую комплекс GATOR2 играет в модуляции mTORC1 в ответ на сестрин-2.

Модуляция комплекса сестрин-GATOR2 представляет собой потенциальную терапевтическую мишень для опосредованной селективной модуляции активности mTORC1.

#### Краткое описание изобретения

Было обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их фармацевтические композиции эффективны в качестве модуляторов сестрина-GATOR2. Такие соединения имеют общую формулу I



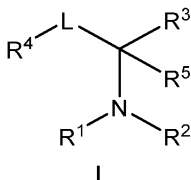
или представляют собой ее фармацевтически приемлемую соль, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем документе.

Соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их фармацевтические композиции полезны для лечения заболеваний, расстройств или состояний, связанных с mTORC1, таких как депрессия.

#### Подробное описание некоторых вариантов осуществления

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению и содержащие их композиции пригодны в качестве модуляторов сестрина-GATOR2. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I



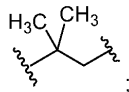
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H;

R<sup>2</sup> представляет собой H;

R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH;

L представляет собой



R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>F; и

R<sup>5</sup> представляет собой H.

2. Соединения и определения.

Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в общих чертах описанные в настоящем документе, и дополнительно иллюстрируются раскрытыми в настоящем документе классами, подклассами и конкретными соединениями. В настоящем документе применяются следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены в соответствии с Периодической системой химических элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в источниках "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к тем солям, которые, с медицинской точки зрения, подходят для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с приемлемым соотношением "польза-риск". Фармацевтически приемлемые соли

хорошо известны в данной области техники. Например, S.M. Berge et al. подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в источнике J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенном в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают полученные с подходящими неорганическими и органическими кислотами и основаниями. Примерами фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислоты являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с помощью других способов, известных в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидроидид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, паратолуолсульфонат, ундеканоат, соли валериановой кислоты и т.п.

Соли, полученные с подходящими основаниями, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и  $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$ . Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натриевые, литиевые, калиевые, кальциевые, магниевые и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, в соответствующих случаях, катионы нетоксичного аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с такими противоионами, как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

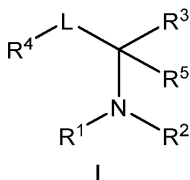
Если не указано иное, подразумевается, что структуры, приведенные в настоящем документе, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры при двойной связи и Z- и E-конформационные изомеры. Следовательно, в объем настоящего изобретения включены как индивидуальные стереохимические изомеры, так и энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные) смеси соединений согласно настоящему изобретению. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения включены все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению. Кроме того, если не указано иное, также подразумевается, что структуры, приведенные в настоящем документе, включают соединения, различающиеся только наличием одного или более изотопно-обогащенных атомов. Например, в объем настоящего изобретения включены соединения, имеющие приведенные в настоящем документе структуры, включая замену атома водорода атомами дейтерия или трития, или замену атома углерода  $^{13}C$ - или  $^{14}C$ -обогащенным атомом углерода. Такие соединения полезны, например, в качестве средств анализа, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением.

При использовании в настоящем документе термин "миметик лейцина" определен как соединение, снижающее количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на приблизительно 40% при концентрации 25 мкМ по сравнению с лейцином. В некоторых вариантах осуществления "миметик лейцина" снижает количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на приблизительно 100%, по меньшей мере на приблизительно 150% или по меньшей мере на приблизительно 200%.

При использовании в настоящем документе термин "антагонист лейцина" определен как соединение, повышающее количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на приблизительно 40% при концентрации 25 мкМ по сравнению с лейцином (представленное как -40% от активности лейцина). В некоторых вариантах осуществления "антагонист лейцина" повышает количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на приблизительно 100%, по меньшей мере на приблизительно 150% или по меньшей мере на приблизительно 200%. При использовании в настоящем документе термины "измеримая аффинность" и "измеримо ингибирует" означают измеримое изменение связывания сестрина-2 с GATOR2 между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или содержащую его композицию, и сестрин-2, GATOR2 и лейцин, и эквивалентным образцом, содержащим сестрин-2, GATOR2 и лейцин в отсутствие указанного соединения или содержащей его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение формулы I



или его фармацевтически приемлемая соль, где

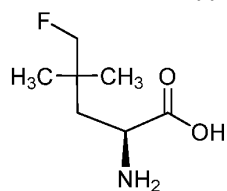
R<sup>1</sup> представляет собой H;  
 R<sup>2</sup> представляет собой H;  
 R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH;  
 L представляет собой

R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>F; и  
 R<sup>5</sup> представляет собой H.

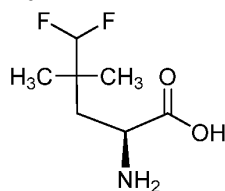
Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению приведены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

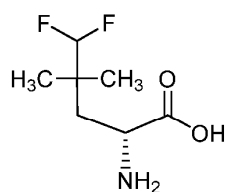
## Иллюстративные соединения



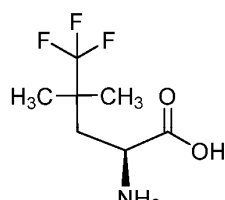
I-63



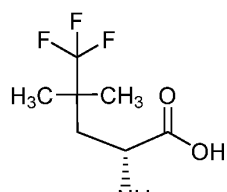
I-90



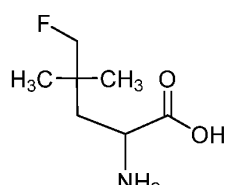
I-91



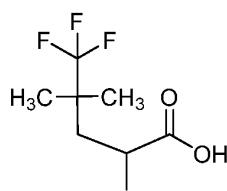
I-128



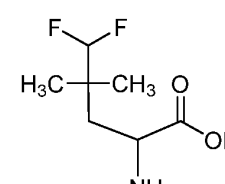
I-129



I-196



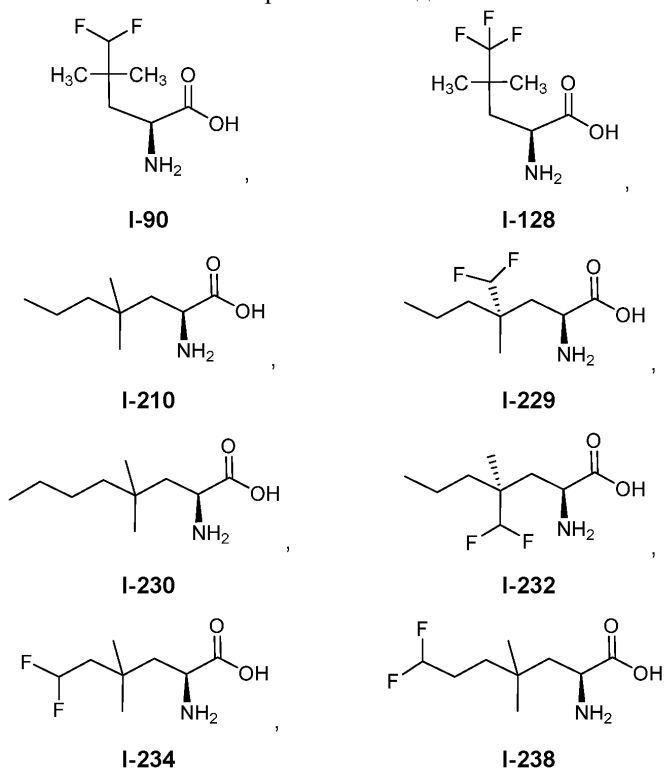
I-251



I-252

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению приведены в табл. 2 ниже.

## Иллюстративные соединения



В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение, приведенное в табл. 1 выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложено соединение, приведенное в табл. 2 выше, или его фармацевтически приемлемая соль.

## 5. Применения, состав и введение.

## Фармацевтически приемлемые композиции.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретения предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, что эффективно для измеримого ингибирования или активации взаимодействия сестрина и GATOR2 в биологическом образце или в организме пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению является таким, что эффективно для измеримого ингибирования или активации взаимодействия сестрина и GATOR2 в биологическом образце или в организме пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению разработана для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция согласно настоящему изобретению разработана для перорального введения пациенту.

При использовании в настоящем документе термин "пациент" означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека. Термин "фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель" относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, не противодействующему фармакологической активности соединения, в смеси с которым он находится. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые могут применяться в композициях согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены перечисленным, ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, ингаляцией спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара. При использовании в настоящем документе термин "парентеральный" включает подкожное, внутривенное, внутримышечное, внутрисуставное, внутрисиновиальное, внутригрудинное, интратекальное, внутрипеченочное, внутриочаговое и

внутричерепное введение или введение с помощью инфузии. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутривенно или внутримышечно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть разработаны в соответствии с методиками, известными в данной области техники, с помощью подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например раствор в 1,3-бутандиоле. К подходящим для применения наполнителям и растворителям относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве общепринятого растворителя или суспендирующей среды используют стерильные, нелетучие масла.

С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для получения инъекционных препаратов полезны жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксиэтилированные производные. Эти масляные растворы или суспензии могут также содержать длинноцепочечный спирт в качестве разбавителя или диспергирующего агента, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные общепринятые диспергирующие агенты, используемые для приготовления фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для получения препаратов могут также быть использованы другие общепринятые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, общепринятые в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или иных лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального введения, включая, но не ограничиваясь перечисленным, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения общепринятые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют скользящие вещества, такие как стерат магния. Разбавители, полезные для перорального введения в форме капсул, включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения необходимы водные суспензии, активный ингредиент смешивают с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости могут также быть добавлены некоторые подсластители, вкусовые добавки или красители.

В качестве альтернативы фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет таять в прямой кишке, высвобождая лекарственное средство. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут также быть введены местно, особенно когда лечение направлено на области или органы, легкодоступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для местного нанесения легко могут быть получены для каждой из этих областей или органов.

Местное применение в области нижних отделов желудочно-кишечного тракта может быть осуществлено с помощью ректального суппозитория (см. выше) или подходящих растворов для клизмы. Также могут использоваться пластыри для местного трансдермального введения.

Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничены перечисленным, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульсионный воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в форме подходящего раствора или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но не ограничены перечисленным, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в форме микронизированных суспензий в изотоническом стерильном буферном растворе с установленным рН, или предпочтительно в форме растворов в стерильном физиологическом растворе с установленным рН, с консервантом, таким как бензалкония хлорид, или без него. В качестве альтернативы для офтальмологических применений фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в форме мази, такой как вазелиновая.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены

в виде назального аэрозоля или ингаляцией. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области приготовления фармацевтических композиций, и они могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов абсорбции для усиления биодоступности, фторуглеродов и/или других общепринятых солюбилизаторов или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению разработаны для перорального введения. Такие препараты могут быть введены во время приема пищи или натощак. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят натощак. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят во время приема пищи.

Количества соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть объединены с веществами-носителями с получением композиции в виде одной лекарственной формы, будут различаться в зависимости от организма, подлежащего лечению, конкретного способа введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, чтобы пациенту, получающему такие композиции, могла быть введена дозировка ингибитора от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сут.

Следует также понимать, что конкретная дозировка и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость выведения, сочетание лекарственных средств и мнение лечащего врача, и тяжесть конкретного подлежащего лечению заболевания. Количество соединения согласно настоящему изобретению в композиции будет также зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применение соединений и фармацевтически приемлемых композиций.

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, в общем пригодны для ингибирования или активации взаимодействия сестрина и GATOR2. В некоторых вариантах осуществления предложенное соединение или содержащая его композиция является активатором взаимодействия сестрина и GATOR2. Активность соединения, используемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора или активатора взаимодействия сестрина и GATOR2, может быть оценена *in vitro*, *in vivo* или на линии клеток. Исследования *in vitro* включают исследования, в которых определяют ингибирование или активацию взаимодействия сестрина и GATOR2. В альтернативных исследованиях *in vitro* количественно определяют способность ингибитора или активатора уменьшать или увеличивать связывание сестрина с GATOR2. Подробные условия исследования соединения, используемого в настоящем изобретении в качестве ингибитора или активатора взаимодействия сестрина и GATOR2, приведены в примерах ниже.

При использовании в настоящем документе термины "лечение", "лечить" и "лечащий" относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или замедлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение может осуществляться после развития одного или более симптомов. В других вариантах осуществления лечение может осуществляться в отсутствие симптомов. Например, лечение может осуществляться у восприимчивого индивидуума до проявления симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других факторов предрасположенности). Лечение может также быть продолжено после устранения симптомов, например, чтобы предупредить или отсрочить их рецидив.

Предложенные соединения являются ингибиторами или активаторами взаимодействия сестрина и GATOR2 и, следовательно, пригодны для лечения одного или более расстройств, связанных с активностью mTORC1. Следовательно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства, опосредованного mTORC1, включающий стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения согласно настоящему изобретению или содержащей его фармацевтической композиции.

В некоторых вариантах осуществления способ активации mTORC1 применяют для лечения или предотвращения депрессии. (См. Ignácio et al., (2015) *Br. J. Clin. Pharmacol.* Nov 27). Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения или предотвращения депрессии у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту предложенного соединения или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (например, в качестве порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или т.п., в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах осуществления соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозировках, составляющих от приблизительно 0,01 до приблизительно 50 мг/кг и предпочтительно от приблизительно 1 до приблизительно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для достижения необходимого терапевтического действия.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничены перечисленным, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и элик-



сиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, общепринятые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, земляного ореха, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, и их смеси. Помимо инертных разбавителей пероральные композиции могут также включать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и ароматизаторы. Инъекционные препараты, например стерильные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии со сведениями, известными из уровня техники, с помощью подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. К подходящим для применения наполнителям и растворителям относятся вода, раствор Рингера согласно стандарту Фармакопеи США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве общепринятого растворителя или суспендирующей среды используют стерильные, нелетучие масла. С этой целью может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для получения инъекционных препаратов форм применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, путем фильтрации через фильтр, удерживающий бактерии, или путем добавления стерилизующих веществ в форме стерильных твердых композиций, которые перед применением могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде.

Для продления действия соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлять абсорбцию соединения при подкожном или внутримышечном введении. Этого можно достичь путем применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества с плохой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В качестве альтернативы отсроченной абсорбции формы соединения, вводимого парентерально, достигают путем растворения или суспендирования соединения в масляном наполнителе. Инъекционные депо-препараты получают путем образования матриц соединения, микроинкапсулированного в биodeградируемые полимеры, такие как полилактид-полиглицолид. В зависимости от соотношения между соединением и полимером и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биodeградируемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-препараты также получают путем заключения соединений в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, тают в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и камедь, с) увлажнителями, такими как глицерин, d) веществами для улучшения распадаемости, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) замедлителями растворения, такими как парафин, f) ускорителями абсорбции, такими как соединения четвертичного аммония, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоностеарат, h) абсорбирующими веществами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) скользящими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты. Твердые композиции схожего типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием эксципиентов, таких как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть покрыты покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и также могут иметь состав, позволяющий высвобождать только или преимущественно активный(ые) ингреди-

ент(ы), в определенной части кишечника, необязательно с отсрочкой высвобождения. Примеры подходящих для применения композиций для заключения активных веществ, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции схожего типа могут также применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с использованием эксципиентов, таких как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Активные соединения могут также быть в микроинкапсулированной форме с одним или более эксципиентами, как упомянуто выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть покрыты покрытиями и оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических композиций. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, согласно обычной практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например скользящие вещества для изготовления таблеток и другие вспомогательные вещества для изготовления таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать средства, придающие непрозрачность, и также могут иметь состав, позволяющий высвобождать только или преимущественно активный(ые) ингредиент(ы), в определенной части кишечника, необязательно с отсрочкой высвобождения. Примеры подходящих для применения композиций для заключения активных веществ, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, лекарственные формы для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферными веществами, которые могут потребоваться. Также подразумевается, что в объем изобретения включены офтальмологический препарат, ушные капли и глазные капли. Кроме того, настоящим изобретением предусмотрены пластыри для трансдермального введения, обладающие дополнительным преимуществом обеспечения контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для повышения поступления соединения через кожу могут также применяться усилители абсорбции. Скорость можно контролировать путем обеспечения мембраны, контролирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

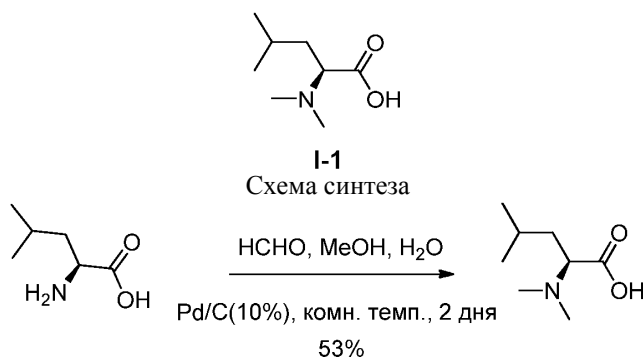
#### Примеры

Как показано в приведенных ниже примерах, в некоторых иллюстративных вариантах осуществления соединения получают согласно следующим общим методикам. Следует понимать, что хотя общие способы показывают синтез конкретных соединений согласно настоящему изобретению, нижеследующие общие и другие способы, известные обычному специалисту в данной области техники, могут применяться ко всем соединениям и подклассам и видам каждого из этих соединений, как описано в настоящем документе.

Список сокращений, используемых в экспериментальной части.

4A MC - молекулярные сита 4Å,  
 AcOH - уксусная кислота,  
 ACN - ацетонитрил,  
 безв. - безводный,  
 водн. - водный,  
 Bn - бензил,  
 Boc - трет-бутоксикарбонил,  
 CbzCl - бензилхлорформиат,  
 Cbz-OSU - N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид,  
 Cu(OAc)<sub>2</sub> - ацетат меди(II),  
 д. - дни,  
 DAST - диэтиламиносеры трифторид,  
 DBU - 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]ундец-7-ен,  
 DCE - 1,2-дихлорэтан,  
 ДХМ - дихлорметан,  
 DEA - диэтиламин,  
 DIBAL-H - гидрид диизобутилалюминия,  
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин,  
 DMA - N,N-диметилацетамид,  
 DMAP - 4-диметиламинопиридин,  
 ДМФА - N,N-диметилформамид,  
 ДМСО - диметилсульфоксид,

DPPA - дифенилфосфорилазид,  
 EDC - 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид,  
 ee - энантиомерный избыток,  
 ЭСИ - ионизация распылением в электрическом поле,  
 Et<sub>3</sub>N - триэтиламин,  
 Et<sub>2</sub>O - диэтиловый эфир,  
 EtOAc - этилацетат,  
 EtOH - этанол,  
 Fmoc - флуоренилметоксикарбонил,  
 Fmoc-Osu - N-(9-флуоренилметоксикарбонилокси)сукцинимид,  
 ч - часы,  
 HATU - 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиримидин 3-оксид гексафторфос-  
 фат,  
 HCOONH<sub>4</sub> - формиат аммония,  
 ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,  
 IBX - 2-иодоксибензойная кислота,  
 ИПС - изопропиловый спирт,  
 KOAc - ацетат калия,  
 M - молярный,  
 Me - метил,  
 MeOH - метанол,  
 мин - минуты,  
 мл - миллилитры,  
 mM - миллимолярный,  
 ммоль - миллимоли,  
 MTBE - трет-бутилметиловый эфир,  
 NaBH<sub>3</sub>CN - цианоборогидрид натрия,  
 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> - карбонат натрия,  
 NaHCO<sub>3</sub> - бикарбонат натрия,  
 NMP - N-метилпирролидин,  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс,  
 °C - градусы Цельсия,  
 PBS - натрий-фосфатный буфер.  
 Pd/C - палладиевая чернь,  
 Pd(OH)<sub>2</sub>/C - катализатор Перлмана,  
 PE - петролейный эфир,  
 PhNH<sub>2</sub> - анилин,  
 PPh<sub>3</sub> - трифенилфосфин,  
 отн. - относительный,  
 комн. темп. - комнатная температура,  
 насыщ. - насыщенный,  
 СФХ - сверхкритическая флюидная хроматография,  
 SOCl<sub>2</sub> - тионилхлорид,  
 TBAВ - тетра-п-бутиламмония бромид,  
 tBuOK - трет-бутоксид калия.  
 ТЭА - триэтиламин,  
 Tf - трифторметансульфонат,  
 TfAA - трифторметансульфоновый ангидрид,  
 TFA - трифторуксусная кислота,  
 TIPS - триизопропилсилил,  
 ТГФ - тетрагидрофуран,  
 TMSCN - триметилсилилцианид,  
 pTSA- паратолуолсульфоная кислота,  
 TsOH - p-толуолсульфоная кислота.  
 Получение иллюстративных неограничивающих примеров предложенных соединений описано ни-  
 же.  
 Пример 1. (S)-2-(диметиламино)-4-метилпентановая кислота [I-1].



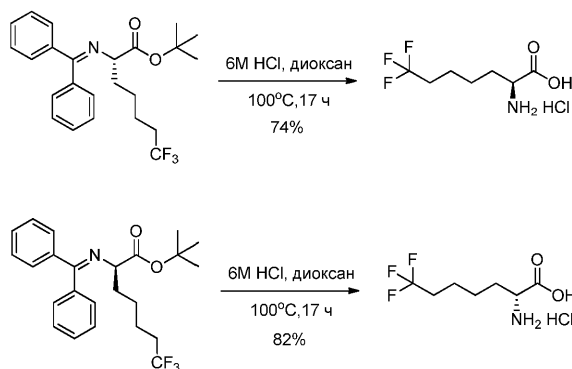
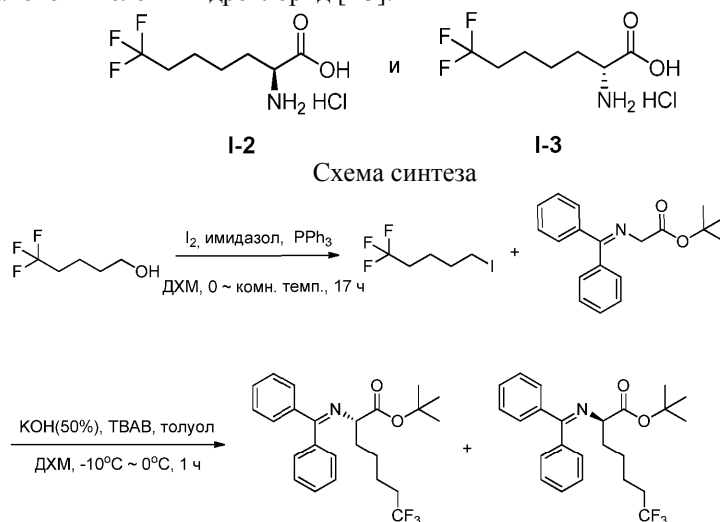
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-2-(диметиламино)-4-метилпентановая кислота.

Формальдегид (38%, 24,0 г) и Pd/C (10%, 500 мг) добавляли к раствору (S)-2-амино-4-метилпентановой кислоты (2,0 г, 15,24 ммоль), полученный раствор фильтровали (60 мл). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение двух дней и фильтровали для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали до сухости и добавляли к остатку EtOH (30 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-(диметиламино)-4-метилпентановой кислоты (1,3 г, 8,16 ммоль, 53%) в виде белого порошка. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 160,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 3,47 (dd, J=4,4 Гц, 10,0 Гц, 1H), 2,85 (s, 6H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,00 (dd, J=2,8 Гц, 6,8 Гц, 6H).

Примеры 2 и 3. (S)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорид [I-2] и (R)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорид [I-3].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 1,1,1-Трифтор-5-иодпентан.

К раствору 5,5,5-трифторпентан-1-ола (2,0 г, 14,0 ммоль), имидазола (1,48 г, 21,7 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (5,5 г, 21,0 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли I<sub>2</sub> (4,45 г, 17,5 ммоль) в ледяной бане. Смесь подогревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. К вышеописанной смеси добавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и затем перемешивали в течение 10 мин. Смесь фильтровали и выпаривали фильтрат при 65°С для

удаления растворителя при атмосферном давлении, остаток разбавляли Et<sub>2</sub>O (30 мл), смесь фильтровали и использовали фильтрат для проведения следующей стадии.

Стадия 2. (S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноат и (R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноат.

К раствору трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)ацетата (2,0 г, 6,78 ммоль) и ТВАВ (109 мг, 0,339 ммоль) в толуоле (35 мл) и ДХМ (15 мл) добавляли КОН (50%, 20 мл) при -10°C, по прошествии 5 мин к вышеуказанному раствору добавляли 1,1,1-трифтор-5-иодпентан в Et<sub>2</sub>O (30 мл) по каплям в течение 5 мин, полученную смесь перемешивали при температуре от -10 до 0°C в течение 1 ч. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EA (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рас-соллом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/10) и затем препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка R,R-whelk-ol 4,6 \* 250 мм 5 мкм; растворитель, MeOH (0,2% метанол-аммиак)] с получением (S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноата (200 мг, 0,48 ммоль, 7,1%) и (R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноата (200 мг, 0,48 ммоль, 7,1%).

(S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноат (200 мг, 0,48 ммоль, 7,1%). ЭСИ-МС (EI+, m/z): 243,1 [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,64 (d, J=8,0 Гц, 2H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 2H), 3,91 (dd, J=5,5 Гц, 7,5 Гц, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 13H).

(R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноат (200 мг, 0,48 ммоль, 7,1%). ЭСИ-МС (EI+, m/z): 243,1 [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,64 (d, J=7,0 Гц, 2H), 7,43-7,46 (m, 3H), 7,38-7,39 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 7,15-7,17 (m, 2H), 3,92 (dd, J=5,5 Гц, 7,5 Гц, 1H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,88-1,92 (m, 2H), 1,31-1,52 (m, 13H).

Стадия 3. (S)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорид [I-2].

Раствор (S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноата (200 мг, 0,48 ммоль) в 6M HCl (10 мл) и диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 17 ч. Раствор экстрагировали Et<sub>2</sub>O (10 мл × 2), водную фазу концентрировали до сухости с получением (S)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорида (I-2) в виде белого твердого вещества (82,7 мг, 0,35 ммоль, 74%). ЭСИ-МС (EI+, m/z): 200,1 [M+H]<sup>+</sup>,

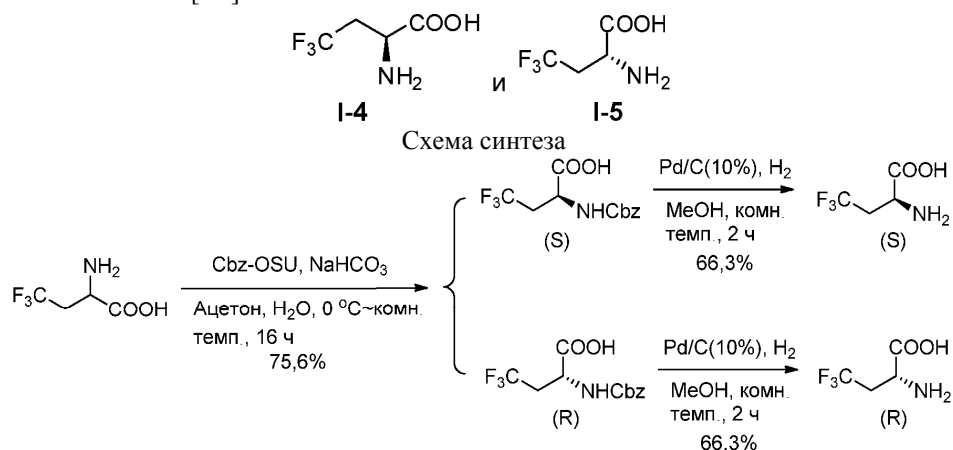
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,93 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,10-2,15 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 4H).

Стадия 4. (R)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорид [I-3].

Раствор (R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-7,7,7-трифторгептаноата (200 мг, 0,48 ммоль) в 6M HCl (10 мл) и диоксан (5 мл) нагревали до 100°C в течение 17 ч. Раствор экстрагировали Et<sub>2</sub>O (10 мл × 2), водную фазу концентрировали до сухости с получением (R)-2-амино-7,7,7-трифторгептановой кислоты гидрохлорида (I-3) в виде белого твердого вещества (91,6 мг, 0,39 ммоль, 82%). ЭСИ-МС (EI+, m/z): 200,1 [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,92 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,09 - 2,14 (m, 2H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,39-1,55 (m, 4H).

Примеры 4 и 5. (S)-2-амино-4,4,4-трифторбутановая кислота [I-4] и (R)-2-амино-4,4,4-трифторбутановая кислота [I-5].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановая кислота и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановая кислота.

N-(бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (1,75 г, 7,01 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты (1,0 г, 6,36 ммоль) и  $\text{NaHCO}_3$  (589 мг, 7,01 ммоль) в ацетоне (60 мл) и фильтровали полученный раствор (60 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2×100 мл) и подкисляли водный слой  $\text{HCl}$  (3M) приблизительно до pH 4 и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (3×150 мл). Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и выпаривали растворитель в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка, АУ-Н 4,6\*250 мм 5 мкм; растворитель, EtOH) с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (700 мг, 2,40 ммоль, 37,8%) и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (700 мг, 2,40 ммоль, 37,8%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI+, m/z): 314,0[M+Na]<sup>+</sup>.

(S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановая кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): δ 13,20 (s, 1H), 7,84 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,40-7,30 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,85-2,58 (m, 2H).

(R)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановая кислота.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ): δ 13,21 (s, 1H), 7,85 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 2,83-2,59 (m, 2H).

Стадия 2. (S)-2-амино-4,4,4-трифторбутановая кислота [I-4].

Смесь (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (700 мг, 2,40 ммоль) и Pd/C(10%) (200 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты (I-4), (250 мг, 1,59 ммоль, 66,3%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI+, m/z): 158,1 [M+H]<sup>+</sup>,

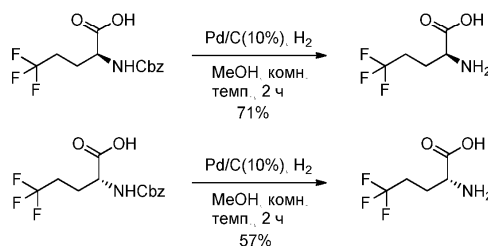
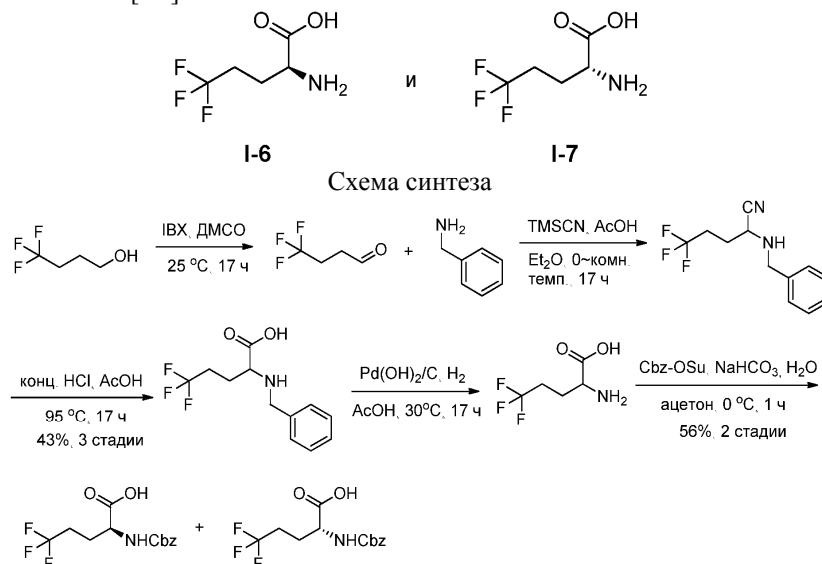
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$  + 1 drop TFA + 1 капля  $\text{D}_2\text{O}$ ): δ 4,32 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,03-2,82 (m, 2H).

Стадия 3. (R)-2-амино-4,4,4-трифторбутановая кислота [I-5].

Смесь (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-4,4,4-трифторбутановой кислоты (700 мг, 2,40 ммоль) и Pd/C(10%) (200 мг) в MeOH (50 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (R)-2-амино-4,4,4-трифторбутановой кислоты (I-5), (250 мг, 1,59 ммоль, 66,3%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI+, m/z): 158,1 [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$  + 1 капля TFA + 1 капля  $\text{D}_2\text{O}$ ): δ 4,31 (t, J=6,0 Гц, 1H), 3,03-2,83 (m, 2H).

Примеры 6 и 7. (S)-2-амино-5,5,5-трифторпентановая кислота [I-6] и (R)-2-амино-5,5,5-трифторпентановая кислота [I-7].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 4,4,4-Трифторбутаналь.

К раствору 4,4,4-трифторбутан-1-ола (4,0 г, 31,3 ммоль) в ДМСО (80 мл) добавляли IBX (13,0 г, 46,9 ммоль) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (100 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 3) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и использовали раствор для проведения следующей стадии.

Стадия 2. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифторпентаннитрил.

К раствору полученного выше 4,4,4-трифторбутанала в Et<sub>2</sub>O (200 мл) добавляли бензиламин (4 мл), AcOH (3,0 мл) и затем TMSCN (3,5 мл) в ледяной бане.

Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифторпентаннитрила (6,7 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 243,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифторпентановая кислота.

Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифторпентаннитрила (6,7 г, неочищенный) в конц. HCl (80 мл) и AcOH (30 мл) нагревали до 95°C в течение 17 ч. Раствор концентрировали до сухости, разбавляли полученным раствором (100 мл) и ACN (50 мл) и фильтровали, значение pH доводили до 3-4 с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub>, смесь фильтровали и сушили с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (3,5 г, 13,4 ммоль, 43% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 262,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 2-Амино-5,5,5-трифторпентановая кислота.

Смесь 2-(бензиламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (3,3 г, 12,6 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 400 мг) в AcOH (60 мл) перемешивали при 30°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухости с получением 2-амино-5,5,5-трифторпентановой кислоты (3,0 г, неочищенная) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 172,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановая кислота и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановая кислота.

К раствору 2-амино-5,5,5-трифторпентановой кислоты (3,0 г, неочищенная) в насыщ. растворе NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) и ацетоне (100 мл) добавляли Cbz-OSu (3,45 г, 13,9 ммоль) в ледяной бане. По прошествии 2 ч значение pH смеси доводили до 3 с помощью 6M HCl, экстрагировали ее EtOAc (50 мл × 2), органическую промывали водой (50 мл) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/2) и затем препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка, АУ-Н 4,6\*250 мм 5 мкм; растворитель, MeOH (0,5% NH<sub>4</sub>OH)] с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (1,50 г, 4,92 ммоль, 28%, 2 стадии) и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (1,50 г, 4,92 ммоль, 28%, для 2 стадий) в виде белых твердых веществ.

(S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановая кислота (1,50 г, 4,92 ммоль, 28% для 2 стадий). ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 328,0 [M+Na]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,86 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,31-7,39 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 2H).

(R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановая кислота (1,50 г, 4,92 ммоль, 28%, 2 стадии) ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 328,0 [M+Na]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,85 (s, 1H), 7,71 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,30-7,39 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 4,05-4,10 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 1H), 2,21-2,29 (m, 1H), 1,84-1,97 (m, 2H).

Стадия 6. (S)-2-амино-5,5,5-трифторпентановая кислота [I-6].

Смесь (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (500 мг, 1,64 ммоль) и Pd/C (10%) (50 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-амино-5,5,5-трифторпентановой кислоты (I-6), (200 мг, 1,17 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 172,1 [M+H]<sup>+</sup>,

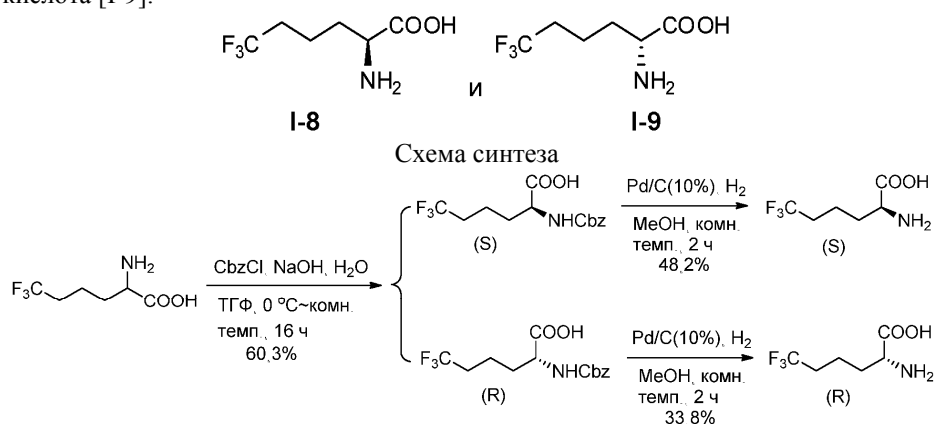
<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 3H), 4,05 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,34-2,55 (m, 2H), 1,95-20,9 (m, 2H).

Стадия 7. (R)-2-амино-5,5,5-трифторпентановая кислота [I-7].

Смесь (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифторпентановой кислоты (500 мг, 1,64 ммоль) и Pd/C (10%) (50 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (R)-2-амино-5,5,5-трифторпентановой кислоты (I-7), (160 мг, 0,94 ммоль, 57%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 172,1 [M+H]<sup>+</sup>,

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,38 (s, 3H), 4,05 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,34-2,55 (m, 2H), 1,95-20,9 (m, 2H).

Примеры 8 и 9. (S)-2-амино-6,6,6-трифторгексановая кислота [I-8] и (R)-2-амино-6,6,6-трифторгексановая кислота [I-9].



Методика и характеристика.

Стадия 1. (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановая кислота и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановая кислота.

Бензилкарбонохлоридат (554 мг, 3,25 ммоль) медленно добавляли к раствору 2-амино-6,6,6-трифторгексановой кислоты (556 мг, 2,5 ммоль) и 1М NaOH (25 мл, 25 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C, смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч.

Реакционную смесь экстрагировали ДХМ (2×100 мл) и водный слой подкисляли HCl (3М) приблизительно до pH 4 и затем экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривали растворитель в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (колонка: АУ-Н (250×4,6 мм 5 мкм); подвижная фаза: н-гексан (0,1% DEA):EtOH (0,1% DEA) = 90:10) с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановой кислоты (232 мг, 0,73 ммоль, 29%) и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановой кислоты (250 мг, 0,78 ммоль, 31,3%) в виде белых твердых веществ.

ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 342,0 [M+Na]<sup>+</sup>.

(S)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановая кислота,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,68 (s, 1H), 7,66 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,38-7,32 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,80-1,51 (m, 4H).

(R)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановая кислота,

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12,68 (s, 1H), 7,67 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 1H), 2,33-2,15 (m, 2H), 1,82-1,51 (m, 4H).

Стадия 2. (S)-2-амино-6,6,6-трифторгексановая кислота [I-8].

Смесь (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановой кислоты (200 мг, 0,63 ммоль) и Pd/C (10%) (50 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-амино-6,6,6-трифторгексановой кислоты (I-8), (56,2 мг, 0,30 ммоль, 48,2%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 186,1 [M+H]<sup>+</sup>,

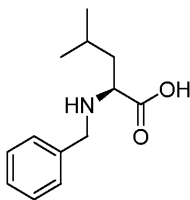
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> + 1 капля TFA + 1 капля D<sub>2</sub>O): δ 3,99 (t, J=5,5 Гц, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 2H).

Стадия 3. (R)-2-амино-6,6,6-трифторгексановая кислота [I-9].

Смесь (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-6,6,6-трифторгексановой кислоты (250 мг, 0,78 ммоль) и Pd/C (10%) (50 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (20 мл). Фильтрат концентрировали с получением (R)-2-амино-6,6,6-трифторгексановой кислоты (I-9), (48,8 мг, 0,26 ммоль, 33,8%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 186,1 [M+H]<sup>+</sup>.

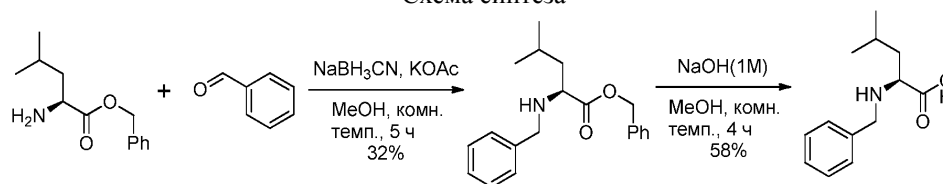
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub> + 1 капля TFA + 1 капля D<sub>2</sub>O): δ 3,98 (t, J=6,5 Гц, 1H), 3,33-2,28 (m, 2H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,71-1,54 (m, 2H).

Пример 11. (S)-2-(бензиламино)-4-метилпентановая кислота [I-11].





## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-(бензиламино)-4-метилпентаноат.

К перемешиваемому раствору паратолуолсульфоната бензилового эфира L-лейцина (800 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли бензальдегид (0,26 г, 2,4 ммоль) и ацетат калия (0,4 г, 4,1 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 мин при комн. темп. Затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,2 г, 3,0 ммоль), перемешивали смесь течение еще 5 ч при комн. темп. Смесь тушили добавлением насыщ. раствора  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2), промывали полученным раствором (50 мл) и рассолом (50 мл) и фильтровали. Органическую фазу концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (200 мг, 0,64 ммоль, 32%) в виде бесцветного масла. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 312,3 [M+H]<sup>+</sup>.

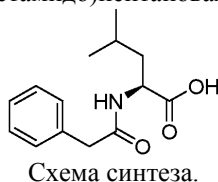
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, MeOD):  $\delta$  7,41-7,49 (m, 10H), 5,34 (dd, J=12,0 Гц, 45,0 Гц, 2H), 4,23 (q, J=12,0 Гц, 2H), 4,07-4,09 (m, 3H), 1,68-1,85 (m, 3H), 0,94 (dd, J=8,5 Гц, 20,5 Гц, 6H).

Стадия 2. (S)-2-(бензиламино)-4-метилпентановая кислота [I-11].

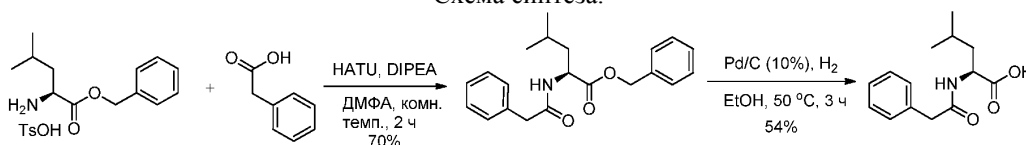
К перемешиваемому раствору (S)-бензил 2-(бензиламино)-4-метилпентаноата (50 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 1M NaOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Полученный раствор концентрировали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-2-(бензиламино)-4-метилпентановой кислоты (I-11), (21 мг, 0,095 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 222,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9,32 (s, 1H), 7,43-7,50 (m, 5H), 4,17 (dd, J=13,0 Гц, 44,0 Гц, 2H), 3,82 (t, J=6,5 Гц, 1H), 1,68-1,76 (m, 3H), 0,85-0,90 (m, 6H).

Пример 12. (S)-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентановая кислота [I-12].



## Схема синтеза.



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентаноат.

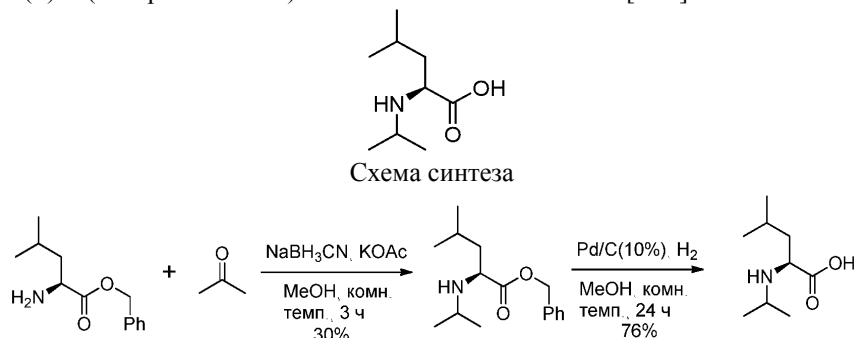
К раствору паратолуолсульфоната бензилового эфира L-лейцина (500 мг, 1,27 ммоль), 2-фенилуксусной кислоты (260 мг, 1,91 ммоль) и HATU (726 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали раствор в течение 2 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентаноата (300 мг, 0,88 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентановая кислота [I-12].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентаноата (250 мг, 0,74 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-метил-2-(2-фенилацетидамо)пентановой кислоты (I-12), (100 мг, 0,40 ммоль, 54%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 250,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, MeOD):  $\delta$  7,24-7,32 (m, 5H), 4,44 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,58 (s, 2H), 1,64-1,68 (m, 3H), 0,96 (d, J=6,0 Гц, 3H), 0,91 (d, J=6,0 Гц, 3H).

Пример 13. (S)-2-(изопропиламино)-4-метилпентановая кислота [I-13].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-(изопропиламино)-4-метилпентаноат.

К перемешиваемому раствору паратолуолсульфоната бензильного эфира L-лейцина (1,0 г, 2,53 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли ацетон (177 мг, 3,05 ммоль) и ацетат калия (0,5 г, 5,08 ммоль), перемешивали смесь в течение 30 мин при комн. темп., затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,24 г, 3,81 ммоль) и перемешивали смесь в течение еще 3 ч при комн. темп. Смесь тушили добавлением насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл×2), промывали полученным раствором (50 мл) и рассолом (50 мл) и фильтровали. Органическую фазу концентрировали, очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил 2-(изопропиламино)-4-метилпентаноата (200 мг, 0,76 ммоль, 30%) в виде бесцветного масла. MS (E<sup>+</sup>, m/z): 264,3 [M+H]<sup>+</sup>,

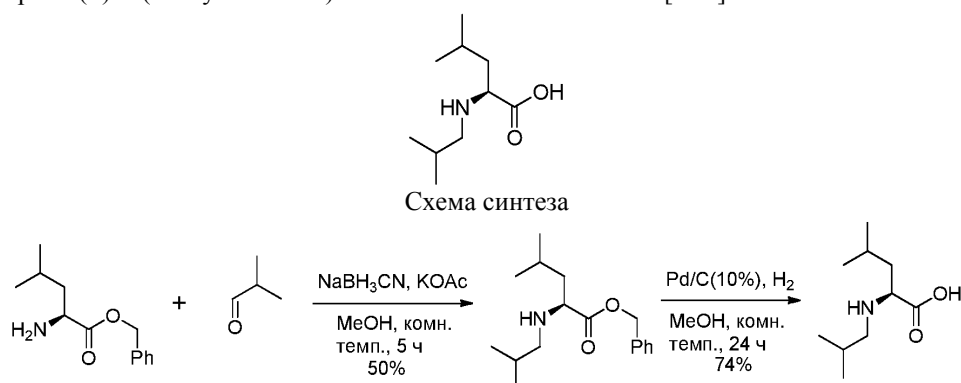
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 7,22~7,29 (m, 5H), 5,07 (dd, J=11,5 Гц, 17,0 Гц, 2H), 3,33 (dd, J=6,5 Гц, 8,5 Гц, 1H), 2,54-2,59 (m, 1H), 1,30-1,48 (m, 3H), 0,72-0,94 (m, 12H).

Стадия 2. (S)-2-(изопропиламино)-4-метилпентановая кислота [I-13].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил 2-(изопропиламино)-4-метилпентаноата (200 мг, 0,76 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч при комн. темп. Полученный ратсвор фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (S)-2-(изопропиламино)-4-метилпентановой кислоты (I-13), (100 мг, 0,57 ммоль, 76%) в виде белого твердого вещества. MS (E<sup>+</sup>, m/z): 174,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, MeOD): δ 3,56 (dd, J=6,0 Гц, 8,5 Гц, 1H), 3,33-3,40 (m, 1H), 1,75-1,86 (m, 2H), 1,53-1,58 (m, 1H), 1,31-1,36 (m, 6H), 0,96-1,02 (m, 6H), 3,85 (dd, J=5,5 Гц, 8,5 Гц, 1H), 2,87 (q, J=6,0 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=7,5 Гц, 12,0 Гц, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 3H), 0,88-0,96 (m, 12H).

Пример 14. (S)-2-(изобутиламино)-4-метилпентановая кислота [I-14].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-(изобутиламино)-4-метилпентаноат.

К перемешиваемому раствору паратолуолсульфоната бензильного эфира L-лейцина (1,0 г, 2,53 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли изомасляный альдегид (0,22 г, 3,05 ммоль) и ацетат калия (0,5 г, 5,08 ммоль), смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп., затем добавляли цианоборогидрид натрия (0,24 г, 3,81 ммоль). Смесь перемешивали в течение еще 5 ч при комн. темп. Смесь тушили добавлением насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub> (50 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали полученным раствором (50 мл) и рассолом (50 мл) и фильтровали. Органическую фазу концентрировали очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-(изобутиламино)-4-метилпентаноата (300 мг, 1,08 ммоль, 50%) в виде бесцветного масла. MS (E<sup>+</sup>, m/z): 278,2 [M+H]<sup>+</sup>.

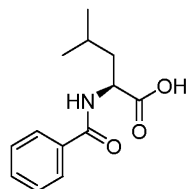
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,16 (s, 1H), 9,14 (d, J=17,5 Гц, 2H), 7,42-7,43 (m, 5H), 5,28 (q, J=12,0 Гц, 2H), 4,08-4,09 (m, 1H), 2,87-2,89 (m, 1H), 2,65-2,66 (m, 1H), 1,91-1,95 (m, 1H), 1,62-1,71 (m, 3H), 0,88-0,94 (m, 12H).

Стадия 2. (S)-2-(изобутиламино)-4-метилпентановая кислота [I-14].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-2-(изобутиламино)-4-метилпентаноата (300 мг, 1,08 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч при комн. темп. Полученный раствор фильтровали и концентрировали фильтрат с получением (S)-2-(изобутиламино)-4-метилпентановой кислоты (I-14) (150 мг, 0,8 ммоль, 74%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 188,3 [M+H]<sup>+</sup>.

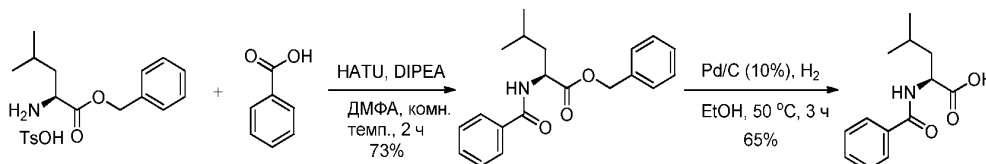
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,82 (s, 2H), 3,85 (dd, J=5,5 Гц, 8,5 Гц, 1H), 2,87 (q, J=6,0 Гц, 1H), 2,68 (dd, J=7,5 Гц, 12,0 Гц, 1H), 1,92-1,99 (m, 1H), 1,65-1,78 (m, 3H), 0,88-0,96 (m, 12H).

Пример 15. (S)-2-бензамидо-4-метилпентановая кислота [I-15].



I-15

Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-бензамидо-4-метилпентаноат.

К раствору паратолуолсульфоната бензильного эфира L-лейцина (500 мг, 1,27 ммоль), бензойной кислоты (223 мг, 1,91 ммоль) и HATU (726 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали раствор в течение 2 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-бензамидо-4-метилпентаноата (300 мг, 0,92 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 326,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-2-бензамидо-4-метилпентановая кислота [I-15].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-2-бензамидо-4-метилпентаноата (100 мг, 0,46 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-бензамидо-4-метилпентановой кислоты (I-15) (100 мг, 0,42 ммоль, 65%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 236,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, MeOD): δ 7,87 (t, J=6,5 Гц, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 4,69 (dd, J=4,0 Гц, 11,0 Гц, 1H), 1,75-1,84 (m, 3H), 1,01 (dd, J=6,5 Гц, 10,5 Гц, 6H).

Пример 16. (S)-2-изобутирамидо-4-метилпентановая кислота [I-16].

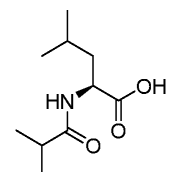
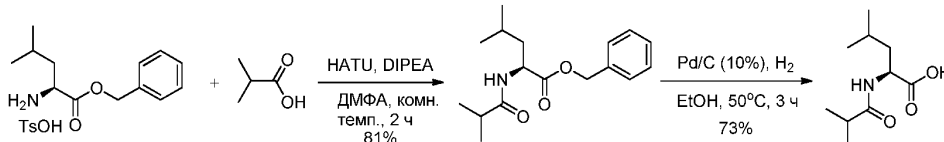


Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-изобутирамидо-4-метилпентаноат.

К раствору паратолуолсульфоната бензильного эфира L-лейцина (500 мг, 1,27 ммоль), изомасляной кислоты (168 мг, 1,91 ммоль) и HATU (726 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали раствор в течение 2 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-изобутирамидо-4-метилпентаноата (300 мг, 1,03 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 292,2 [M+H]<sup>+</sup>.

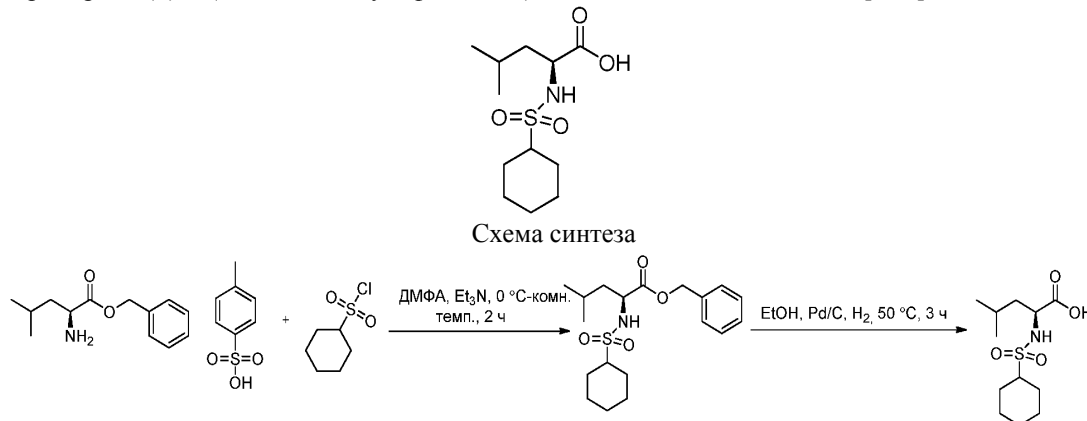
Стадия 2. (S)-2-изобутирамидо-4-метилпентановая кислота [I-16].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентаноата (200 мг,

0,69 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-изобутирамидо-4-метилпентановой кислоты (100 мг, 0,50 ммоль, 73%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ , m/z): 202,2  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (400 МГц, MeOD):  $\delta$  4,43 (t, J=6,4 Гц, 1H), 2,49-2,56 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 3H), 1,12 (dd, J=2,4 Гц, 6,8 Гц, 6H), 0,96 (dd, J=6,4 Гц, 16,0 Гц, 6H).

Пример 17. (S)-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентановая кислота [I-17].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентаноат.

К раствору (S)-бензил-2-амино-4-метилпентаноат-4-метилбензолсульфоната (500 мг, 1,27 ммоль) и  $Et_3N$  (642,89 мг, 6,35 ммоль) в ДМФА (3 мл), охлаждаемом в водяной бане, добавляли циклогексансульфонилхлорид (278,53 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали полученным раствором (10 мл  $\times$  3) и рассолом (10 мл) и фильтровали, сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентаноат (200 мг, 0,544 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 368,3  $[M+H]^+$ .

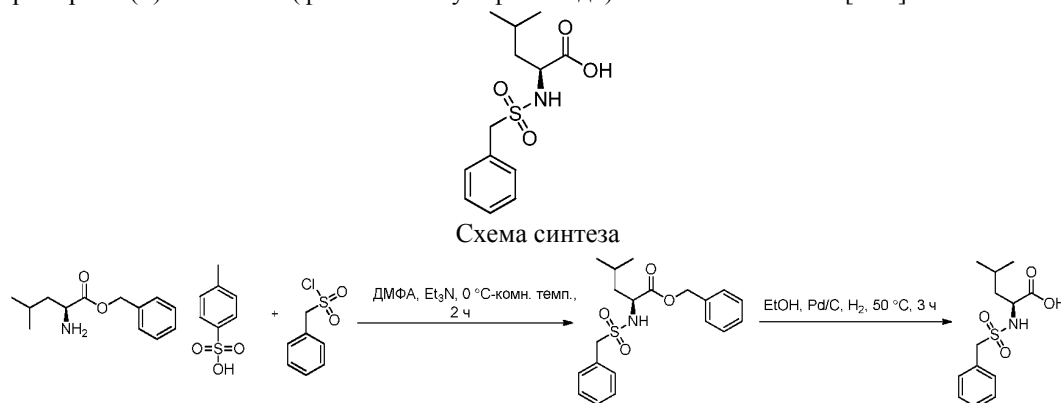
$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,70 (d, J=9,0 Гц, 1H), 7,38 (t, J=6,5 Гц, 4H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,14 (q, J=12,5 Гц, 2H), 3,91 (td, J=5,0 Гц, 9,5 Гц, 1H), 2,69-2,74 (m, 1H), 2,05 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,97 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,36-0,99 (m, 5H), 0,87 (dt, J=10,5 Гц, J=20,5 Гц, 6H).

Стадия 2. (S)-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентановая кислота [I-17].

К раствору (S)-бензил-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентаноата (192 мг, 0,552 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-(циклогексансульфонамидо)-4-метилпентановой кислоты (I-17) (23,3 мг, 0,084 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 300,2  $[M+Na]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  12,75 (s, 1H), 7,47 (d, J=9,0 Гц, 1H), 3,76 (td, J=5,0 Гц, 9,5 Гц, 1H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,18 - 1,97 (m, 2H), 1,82-1,69 (m, 3H), 1,61 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,54-1,40 (m, 2H), 1,39-1,07 (m, 5H), 0,95-0,80 (m, 6H).

Пример 18. (S)-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентановая кислота [I-18].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентаноат.

К раствору (S)-бензил 2-амино-4-метилпентаноат-4-метилбензолсульфоната (500 мг, 1,27 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (642,89 мг, 6,35 ммоль) в ДМФА (3 мл), охлаждаемому в водяной бане, добавляли фенилметансульфонилхлорид (290,71 мг, 1,52 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали полученным раствором (10 мл×3) и рассолом (10 мл) и фильтровали, сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*25 0мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентаноата (149 мг, 0,396 ммоль, 90%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ ,  $m/z$ ): 398,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

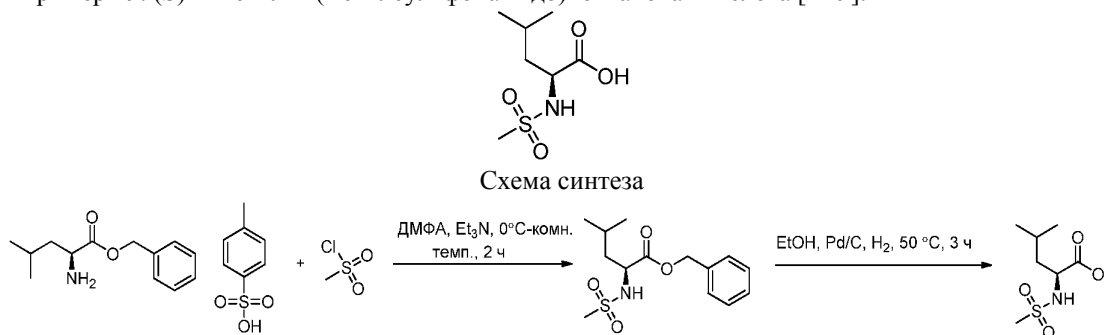
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,81 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,52 - 7,18 (m, 9H), 5,15 (s, 2H), 4,28 (dd,  $J=13,5$  Гц, 44,5 Гц, 2H), 3,87 (dd,  $J=8,0$  Гц, 15,0 Гц, 1H), 1,57 - 1,15 (m, 4H), 0,82 (dd,  $J=4,5$  Гц, 6,0 Гц, 6H).

Стадия 2. (S)-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентановая кислота [I-18].

К раствору (S)-бензил-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентаноата (121 мг, 0,322 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Эту реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентановой кислоты (I-18) (41,2 мг, 0,144 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ ,  $m/z$ ): 308,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,77 (s, 1H), 7,59 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,47 - 7,25 (m, 5H), 4,30 (dd,  $J=13,5$  Гц, 37,0 Гц, 2H), 3,75 (dd,  $J=7,5$  Гц, 15,5 Гц, 1H), 1,65 (dt,  $J=6,5$  Гц, 13,5 Гц, 1H), 1,45 (t,  $J=7,2$  Гц, 2H), 0,85 (dd,  $J=1,5$  Гц, 6,5 Гц, 6H).

Пример 19. (S)-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентановая кислота [I-19].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентаноат.

К раствору (S)-бензил-2-амино-4-метилпентаноат-4-метилбензолсульфоната (500 мг, 1,27 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (642,89 мг, 6,35 ммоль) в ДМФА (3 мл), охлаждаемому в водяной бане, добавляли метансульфонилхлорид (290,71 мг, 1,52 ммоль), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали полученным раствором (10 мл × 3) и рассолом (10 мл) и фильтровали, сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентаноата (192 мг, 0,641 ммоль, 98%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ ,  $m/z$ ): 323,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

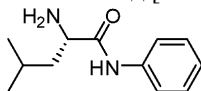
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,79 (d,  $J=8,8$  Гц, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 4H), 7,37 - 7,32 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,97 (td,  $J=6,0$  Гц, 9,0 Гц, 1H), 2,85 (s, 3H), 1,68 (dq,  $J=6,5$  Гц, 13,0 Гц, 1H), 1,54-1,46 (m, 2H), 0,91-0,82 (m, 6H).

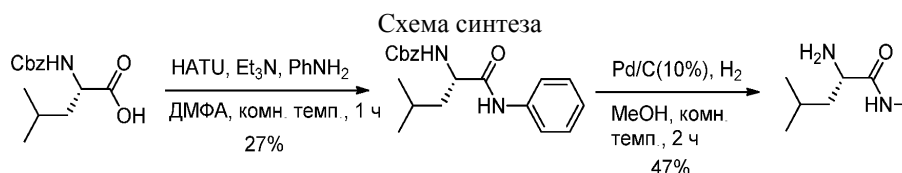
Стадия 2. (S)-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентановая кислота [I-19].

К раствору (S)-бензил-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентаноата (149 мг, 0,497 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Эту реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-4-метил-2-(метилсульфонамидо)пентановой кислоты (I-19), (31,4 мг, 0,150 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ ,  $m/z$ ): 232,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,82 (s, 1H), 7,56 (d,  $J=9,0$  Гц, 1H), 3,82 (dd,  $J=8,0$  Гц, 15,5 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 1,72 (dt,  $J=6,5$  Гц, 13,0 Гц, 1H), 1,48 (t,  $J=7,0$  Гц, 2H), 0,89 (t,  $J=7,0$  Гц, 6H).

Пример 20. (S)-2-амино-4-метил-N-фенилпентамид [I-20].





Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-1-оксо-1-(фениламино)пентан-2-илкарбамат.

К раствору (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (1,0 г, 3,77 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли анилин (702 мг, 7,55 ммоль), HATU (1,72 г, 4,52 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,14 г, 11,31 ммоль) при комн. темп. По прошествии 2 ч раствор разбавляли EtOAc (80 мл), промывали полученным раствором (80 мл × 3) и рассолом (80 мл) и фильтровали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме.

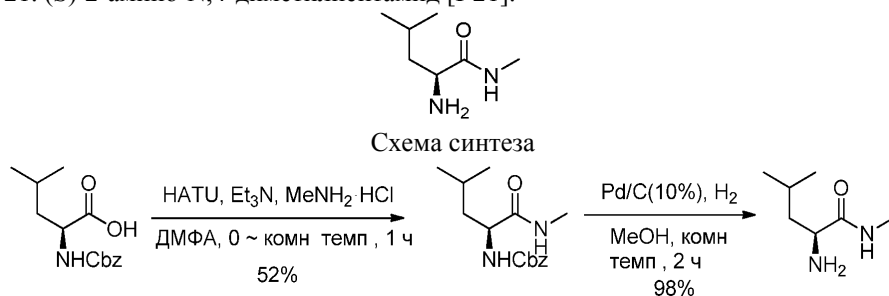
Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/3) с получением (S)-бензил-4-метил-1-1-(фениламино)пентан-2-илкарбамата (350 мг, 1,03 ммоль, 27%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 341,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-2-амино-4-метил-N-фенилпентамид [I-20].

Смесь (S)-бензил-4-метил-1-оксо-1-(фениламино)пентанил-2-илкарбамата (350 мг, 1,03 ммоль) и Pd/C (10%, 50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-амино-4-метил-N-фенилпентамида (I-20), (100 мг, 0,49 ммоль, 47%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 207,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,86 (s, 1H), 7,63 (dd, J=1,0 Гц, 8,5 Гц, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,03 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,31 (dd, J=5,0 Гц, 8,5 Гц, 1H), 1,80-1,71 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,35-1,29 (m, 1H), 0,90 (dd, J=6,5 Гц, 14,0 Гц, 6H).

Пример 21. (S)-2-амино-N,4-диметилпентамид [I-21].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-1-(метиламино)-1-оксопентан-2-илкарбамат.

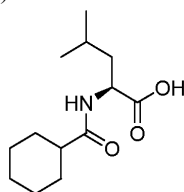
К раствору (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (1,0 г, 3,77 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли MeNH<sub>2</sub>·HCl (509 мг, 7,54 ммоль), HATU (1,72 г, 4,52 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (1,14 г, 11,31 ммоль) при 25°C. По прошествии 2 ч раствор разбавляли EtOAc (80 мл), промывали полученным раствором (80 мл × 3) и рассолом (80 мл) и фильтровали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир =1/3) с получением (S)-бензил-4-метил-1-(метиламино)-1-оксопентан-2-илкарбамата (550 мг, 1,98 ммоль, 52%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 279,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-2-амино-N,4-диметилпентамид [I-21].

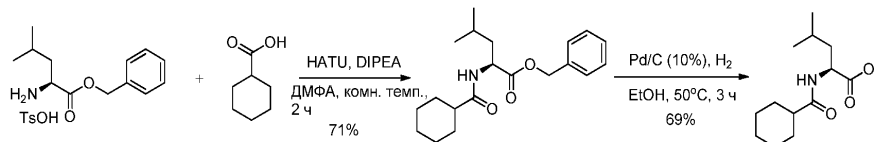
Смесь (S)-бензил-4-метил-1-(метиламино)-1-оксопентан-2-илкарбамата (300 мг, 1,08 ммоль) и Pd/C (10%) (50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комн. темп. В течение 2 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-2-амино-N,4-диметилпентамида (I-21), (152 мг, 1,05 ммоль, 98%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 145,3 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,80 (s, 1H), 3,10 (dd, J=5,0 Гц, 9,0 Гц, 1H), 2,57 (dd, J=3,0 Гц, 5,0 Гц, 3H), 1,81 (s, 2H), 1,66-1,69 (m, 1H), 1,34-1,39 (m, 1H), 1,16-1,22 (m, 1H), 0,81-0,87 (m, 6H).

Пример 22. (S)-4-метил-2-(фениламино)пентановая кислота [I-22].



## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентаноат.

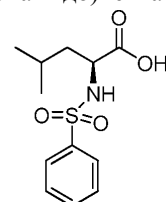
К раствору паратолуолсульфоната бензильного эфира L-лейцина (500 мг, 1,27 ммоль), циклогексанкарбоновой кислоты (244 мг, 1,91 ммоль) и HATU (726 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали раствор в течение 2 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентаноата (300 мг, 0,91 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ , m/z): 332,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. (S)-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентановая кислота [I-22].

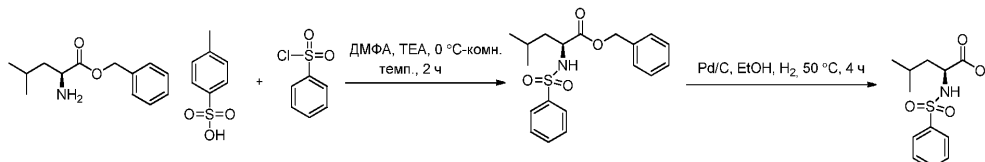
К перемешиваемому раствору (S)-бензил-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентаноата (200 мг, 0,60 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-(циклогексанкарбоксамидо)-4-метилпентановой кислоты (I-22) (100 мг, 0,41 ммоль, 69%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ , m/z): 242,3  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  4,43 (t, J=7,5 Гц, 1H), 2,29 (td, J=8,0 Гц, 11,0 Гц, 1H), 1,74-1,85 (m, 4H), 1,63-1,72 (m, 4H), 1,43-1,49 (m, 2H), 1,26-1,36 (m, 3H), 0,96 (dd, J=6,0 Гц, 20,5 Гц, 6H).

Пример 25. (S)-4-метил-2-(фенилсульфонамидо)пентановая кислота [I-25].



## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-2-(фенилсульфонамидо)пентаноат.

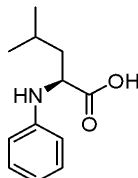
К раствору (S)-бензил-2-амино-4-метилпентаноат-4-метилбензолсульфоната (300 мг, 0,762 ммоль) и  $Et_3N$  (385,73 мг, 3,81 ммоль) в ДМФА (3 мл), охлаждаемом в водяной бане, добавляли бензолсульфонилхлорид (148,12 мг, 0,838 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали полученным раствором (10 мл  $\times$  3) и рассолом (10 мл) и фильтровали, сушили с помощью безводного сульфата натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (280 мг, чистота: 85%, выход: 74%) непосредственно использовани на следующей стадии. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 384,1  $[M+Na]^+$ .

Стадия 2. (S)-4-метил-2-(фенилсульфонамидо)пентановая кислота [I-25].

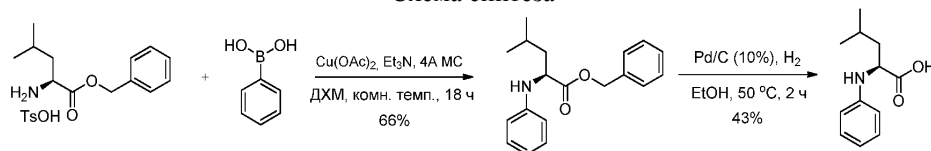
К раствору (S)-бензил-4-метил-2-(фенилсульфонамидо)пентаноата (200 мг, 0,553 ммоль) в EtOH (3 мл), добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Эту реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и промывали фильтровальный осадок MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали с получением (S)-4-метил-2-(фенилсульфонамидо)пентановой кислоты (I-25) (63,7 мг, 0,234 ммоль, 100%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 294,0  $[M+Na]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,61 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,79 - 7,73 (m, 2H), 7,62 (t, J=7,3 Гц, 1H), 7,56 (t, J=7,4 Гц, 2H), 3,63 (dd, J=8,5 Гц, 14,5 Гц, 1H), 1,53 (td, J=6,5 Гц, 13,5 Гц, 1H), 1,41-1,31 (m, 2H), 0,79 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,66 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 26. (S)-4-метил-2-(фениламино)пентановая кислота [I-26].



## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

## Стадия 1. (S)-бензил-4-метил-2-(фениламино)пентаноат.

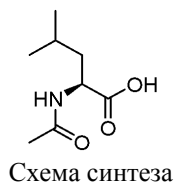
К смеси паратолуолсульфоната бензилового эфира L-лейцина (200 мг, 0,51 ммоль), фенилборной кислоты (186 мг, 1,52 ммоль) и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (462 мг, 2,54 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4А МС (1,0 д) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (155 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали смесь в течение 18 ч при комн. темп. Смесь тушили добавлением полученного раствора, фильтровали (50 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл  $\times$  2), промывали полученным раствором (50 мл) и рассолом (50 мл) и фильтровали. Органическую фазу концентрировали очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/20) с получением (S)-бензил-4-метил-2-(фениламино)пентаноата (100 мг, 0,34 ммоль, 66%) в виде бесцветного масла. MS ( $\text{Et}^+$ , m/z): 298,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2. (S)-4-метил-2-(фениламино)пентановая кислота [I-26].

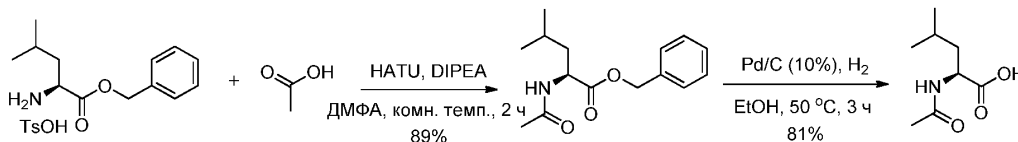
К перемешиваемому раствору (S)-бензил 4-метил-2-(фениламино)пентаноата (100 мг, 0,34 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-метил-2-(фениламино)пентановой кислоты (I-26), (30 мг, 0,15 ммоль, 43%) в виде белого твердого вещества. MS ( $\text{Et}^+$ , m/z): 208,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,23 (t, J=8,0 Гц, 2H), 6,83 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,66 (d, J=8,0 Гц, 2H), 3,99 (d, J=8,4 Гц, 1H), 2,87 (q, J=6,0 Гц, 1H), 1,72-1,86 (m, 2H), 1,62-1,68 (m, 1H), 0,85-1,03 (m, 6H).

## Пример 36. (S)-2-ацетидамо-4-метилпентановая кислота [I-36].



## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

## Стадия 1. (S)-бензил-2-ацетидамо-4-метилпентаноат.

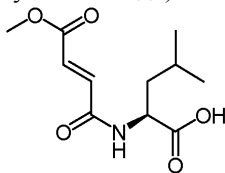
К раствору паратолуолсульфоната бензилового эфира L-лейцина (500 мг, 1,27 ммоль), уксусной кислоты (114 мг, 1,91 ммоль) и HATU (726 мг, 1,91 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли DIPEA (410 мг, 3,18 ммоль) и перемешивали раствор в течение 2 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-бензил-2-ацетидамо-4-метилпентаноата (300 мг, 1,14 ммоль, 89%) в виде белого твердого вещества. MS ( $\text{Et}^+$ , m/z): 264,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2. (S)-2-ацетидамо-4-метилпентановая кислота [I-36].

К перемешиваемому раствору (S)-бензил-2-ацетидамо-4-метилпентаноата (250 мг, 0,74 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (10 мл) добавляли каталитическое количество Pd/C (10%, 20 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при 50°C. Полученный раствор фильтровали и концентрировали с получением (S)-2-ацетидамо-4-метилпентановой кислоты (I-36) (100 мг, 0,57 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. MS ( $\text{Et}^+$ , m/z): 174,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

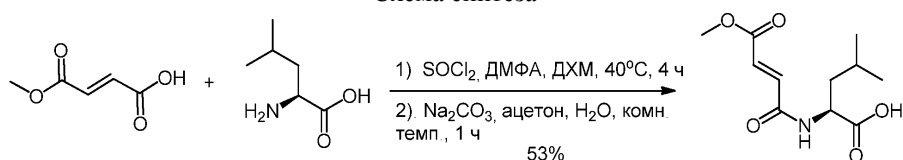
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  4,43 (dd, J=6,0 Гц, 9,5 Гц, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,61-1,73 (m, 3H), 0,97 (dd, J=6,0 Гц, 17,5 Гц, 6H).

## Пример 45. (S,E)-2-(4-метокси-4-оксобут-2-енамидо)-4-метилпентановая кислота [I-45].





## Схема синтеза



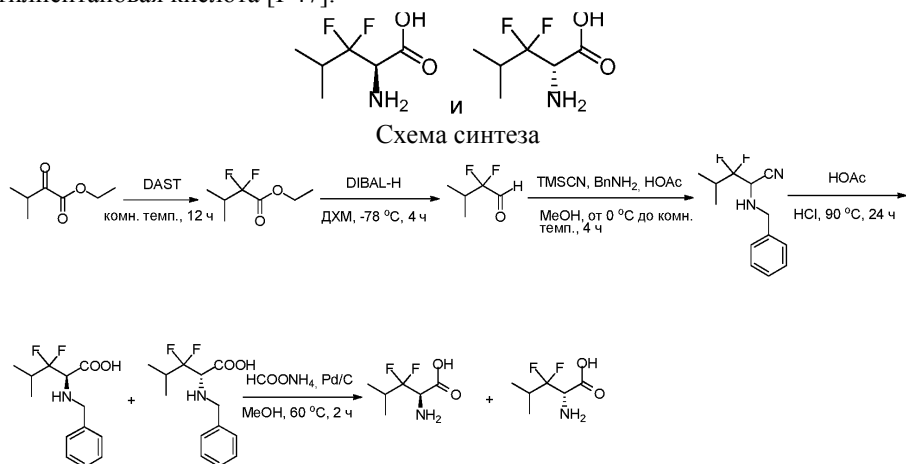
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S,E)-2-(4-метокси-4-оксобут-2-енамидо)-4-метилпентановая кислота [I-45].

К раствору (E)-4-метокси-4-оксобут-2-еновой кислоты (1,0 г, 7,69 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (1,83 г, 15,38 ммоль) и затем ДМФА (0,1 мл). Раствор нагревали до  $40^\circ\text{C}$  в течение 4 ч. Раствор концентрировали до сухости с получением масла. Масло разбавляли ДХМ (10 мл). К раствору (S)-2-амино-4-метилпентановой кислоты (1,0 г, 7,62 ммоль) в ацетоне (20 мл) добавляли по каплям насыщ. раствор  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 мл), охлажденный в водяной бане. По прошествии 1 ч значение pH раствора довели до 2 с помощью 6М раствора  $\text{HCl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $40 \times 2$ ), промывали полученным раствором ( $80 \text{ мл} \times 3$ ) и рассолом (80 мл) и фильтровали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель,  $\text{MeOH}/\text{ДХМ}=1/20$ ) с получением (S,E)-2-(4-метокси-4-оксобут-2-енамидо)-4-метилпентановая кислота (I-45), (1,0 г, 4,11 ммоль, 53%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 244,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,32 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 7,05 (d,  $J=15,2$  Гц, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,30-7,46 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 1,63-1,78 (m, 3H), 0,97 (d,  $J=4,8$  Гц, 6H).

Примеры 46 и 47. (R)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановая кислота [I-46] и (S)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановая кислота [I-47].



Методики и характеристики.

Стадия 1. Этил-2,2-дифтор-3-метилбутаноат.

Смесь этил-3-метил-2-оксобутаноата (10 г, 0,069 моль) и DAST (16,8 г, 0,10 моль) перемешивали при комн. темп. в течение 12 ч. После проверки с помощью ТСХ реакционную смесь по каплям медленно добавляли к холодному насыщенному водному раствору бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  ( $300 \text{ мл} \times 2$ ) и промывали органические слои рассолом, сушили и концентрировали с получением неочищенного этил-2,2-дифтор-3-метилбутаноата (8,3 г), который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 2. 2,2-Дифтор-3-метилбутаналь.

К раствору неочищенного этил-2,2-дифтор-3-метилбутаноата (8,3 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл) добавляли по каплям раствор DIBAL-H в гексанах (1,0М, 69 мл, 69,0 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере аргона и перемешивали смесь в течение 30 мин при  $-78^\circ\text{C}$ . После проверки с помощью ТСХ реакционную смесь тушили добавлением насыщенного раствора лимонной кислоты и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$ . Экстракт промывали насыщенным раствором лимонной кислоты, рассолом, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением масляного альдегида 2,2-дифтор-3-метилбутанала (4,2 г), который немедленно использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 3. 2-(Бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентаннитрил.

Раствор неочищенного 2,2-дифтор-3-метилбутанала (4,2 г) в 50 мл  $\text{MeOH}$  охлаждали до  $0^\circ\text{C}$ . По каплям добавляли уксусную кислоту (ледяную, 2,1 мл), поддерживая температуру около  $0^\circ\text{C}$ , с последующим добавлением триметилсилилцианида (4,2 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали до  $25^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение ночи. Холодный полученный раствор фильтровали (200 мл), вносили в реакционную смесь и экстрагировали ее дихлорметаном ( $2 \times 200 \text{ мл}$ ). Дихлорметановый слой промывали полученным раствором ( $2 \times 100 \text{ мл}$ ), затем рассолом ( $2 \times 50 \text{ мл}$ ) и фильтровали. Дихлорметановый слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного 2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентаннитрила (2,8 г), который немедленно использовали на следующей стадии без очистки. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 238,2 [ $M+H$ ] $^+$ .

Стадия 4. 2-(Бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановая кислота.

Раствор неочищенного 2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентаннитрила (2,8 г) в 50 мл конц. соляной кислоты и 10 мл НОАс перемешивали при 90°C в течение 24 ч и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (513 мг) в виде белого твердого вещества. Чистый продукт очищали с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (R)-2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (80 мг) и (S)-2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (63 мг), обе из которых представляли собой белые твердые вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 258,2 [ $M+H$ ] $^+$ .

Стадия 5-А. (R)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановая кислота [I-46].

К раствору (R)-2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (80 мг, 0,31 ммоль) в 20 мл of MeOH добавляли  $HCOONH_4$  (98 мг, 1,56 ммоль) и Pd/C (100 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением (R)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (I-46), (23 мг, 44%) в виде белого твердого вещества;

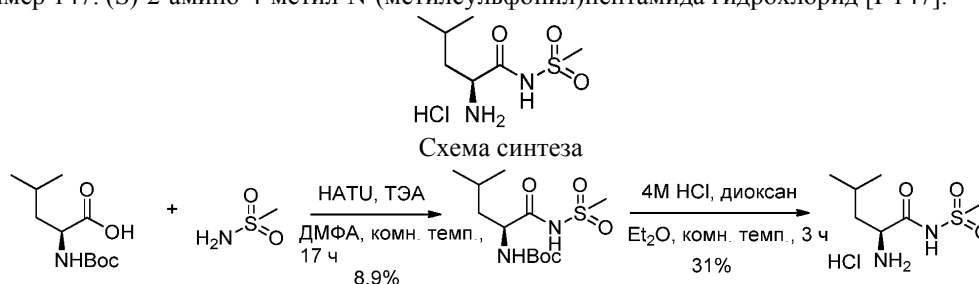
$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ ):  $\delta$  4,27 (dd,  $J=24,0, 3,5$  Гц, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 1,04 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,993 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Стадия 5-В. (S)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановая кислота [I-47].

К раствору (S)-2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (63 мг, 0,24 ммоль) в 15 мл of MeOH добавляли  $HCOONH_4$  (77 мг, 1,22 ммоль) и Pd/C (100 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением (S)-2-амино-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (I-47), (14 мг, 34%) в виде белого твердого вещества;

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ ):  $\delta$  4,27 (dd,  $J=24,0, 3,5$  Гц, 1H), 2,55-2,42 (m, 1H), 1,04 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,993 (d,  $J=6,5$  Гц, 3H).

Пример 147. (S)-2-амино-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-147].



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-трет-бутил-4-метил-1-(метилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамат.

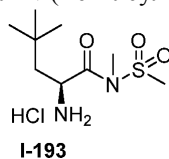
К раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (1,0 г, 4,32 ммоль), метансульфонамида (452 мг, 4,75 ммоль) и НАТУ (1,8 г, 4,75 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли ТЭА (1,3 г, 12,9 ммоль) и перемешивали раствор в течение 17 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-трет-бутил-4-метил-1-(метилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (130 мг, 0,42 ммоль, 8,9%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 307,0 [ $M-H$ ] $^-$ .

Стадия 2. (S)-2-амино-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-147].

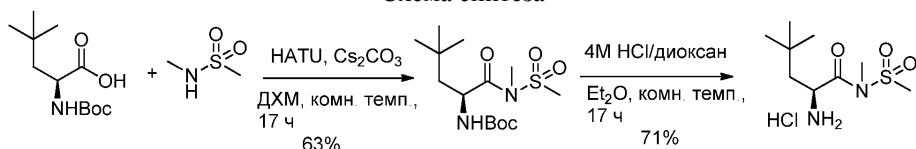
К раствору (S)-трет-бутил-4-метил-1-(метилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (130 мг, 0,42 ммоль) в  $Et_2O$  (15 мл) добавляли 4M HCl/диоксан (5 мл) и перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Твердое вещество отфильтровывали с получением (S)-2-амино-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорида [I-147] в виде белого твердого вещества (32 мг, 0,13 ммоль, 31%). ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 209,1 [ $M+H$ ] $^+$ ,

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  3,96 (t,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 1,74-1,79 (m, 3H), 1,02-1,05 (m, 6H).

Пример 193. (S)-2-амино-N,4,4-триметил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-193].



## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-трет-бутил-4,4-диметил-1-(N-метилметилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамат.

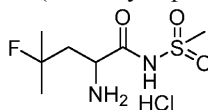
К раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентановой кислоты (500 мг, 1,97 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли HATU (900 мг, 2,36 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,92 г, 5,91 ммоль), N-метилметансульфонамид (322 мг, 2,95 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл  $\times$  2) и рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением (S)-трет-бутил-4,4-диметил-1-(N-метилметилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (420 мг, 1,25 ммоль, 63%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 359,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Стадия 2. (S)-2-амино-N,4,4-триметил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-193].

К раствору (S)-трет-бутил-4,4-диметил-1-(N-метилметилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (420 мг, 1,25 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) добавляли 4M HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Твердое вещество фильтровали с получением (S)-2-амино-N,4,4-триметил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорида [I-193] в виде белого твердого вещества (250 мг, 0,13 ммоль, 71%). ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 237,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,

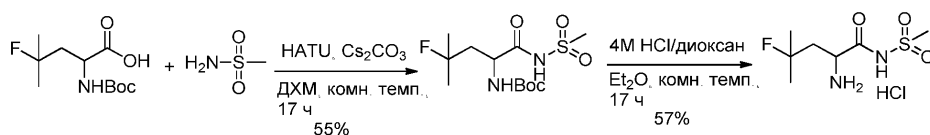
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,55 (s, 3H), 4,59 (s, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,26 (s, 3H), 1,81-1,85 (m, 1H), 1,63-1,67 (m, 1H), 0,95 (s, 9H).

Пример 192. 2-Амино-4-фтор-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-192].



## I-192

## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. трет-Бутил-4-фтор-4-метил-1-(метилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамат.

К раствору трет-бутил-4-фтор-4-метил-1-(метилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (270 мг, 1,08 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли HATU (451 мг, 1,19 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,06 г, 3,24 ммоль), метансульфонамид (206 мг, 2,17 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл  $\times$  2) и рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/5) с получением (S)-трет-бутил-4,4-диметил-1-(N-метилметилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (200 мг, 0,6 ммоль, 55%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 344,1  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ .

Стадия 2. 2-Амино-4-фтор-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорид [I-192].

К раствору (S)-трет-бутил-4,4-диметил-1-(N-метилметилсульфонамидо)-1-оксопентан-2-илкарбамата (200 мг, 0,6 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) добавляли 4M HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Твердое вещество фильтровали с получением 2-амино-4-фтор-4-метил-N-(метилсульфонил)пентамида гидрохлорида [I-192] в виде белого твердого вещества (89,8 мг, 0,34 ммоль, 57%). ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 227,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,44 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 3,25 (s, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,03-2,10 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,38 (s, 3H).

Пример 190. (S)-метил-2-((S)-2-амино-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата гидрохлорид [I-190].

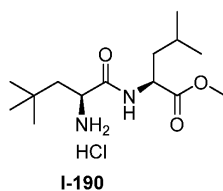
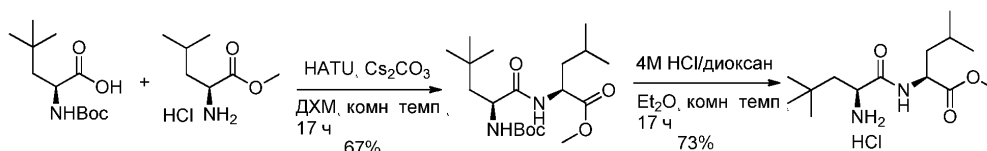


Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-метил-2-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

К раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентановой кислоты (500 мг, 2,0 ммоль) в ДХМ (80 мл) добавляли HATU (900 мг, 2,3 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем к смеси добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,95 г, 6,0 ммоль), (S)-метил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорид (555 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали в течение ночи при комн. темп. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Органическую фазу промывали водой (100 мл  $\times$  2) и рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/5) с получением (S)-метил-2-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (500 мг, 1,34 ммоль, 67%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 317,2 [M-56]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-метил-2-((S)-2-амино-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата гидрохлорид [I-190].

К раствору (S)-метил-2-((S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (500 мг, 1,34 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) добавляли 4М HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Твердое вещество фильтровали с получением (S)-метил-2-((S)-2-амино-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата гидрохлорида [I-190] в виде белого твердого вещества (300 мг, 0,97 ммоль, 73%). ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 273,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,07-9,09 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,42 (s, 3H), 4,29-4,34 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 3H), 0,86-0,91 (m, 15H).

Пример 122. (S)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорид [I-122].

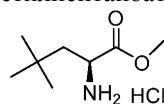
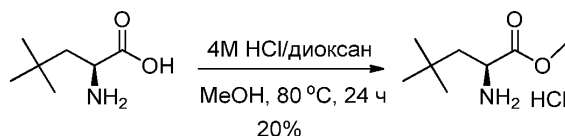


Схема синтеза



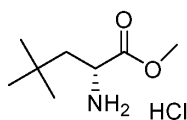
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорид [I-122].

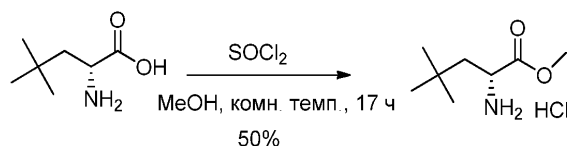
К раствору (S)-2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (100 мг, 0,69 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4М HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали и остаток размалывали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением (S)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорида [I-122] в виде белого твердого вещества (23,6 мг, 0,12 ммоль, 20%). ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 160,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,02-4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,03-1,05 (d, 9H).

Пример 123. (R)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорид [I-123].



## Схема синтеза



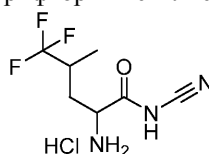
Методики и характеристики.

Стадия 1. (R)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорид [I-123].

К смеси (R)-2-амино-4,4-диметилпентановой кислоты (50 мг, 0,34 ммоль) в сухом MeOH (10 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,5 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Смесь концентрировали и остаток размалывали с  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением (R)-метил-2-амино-4,4-диметилпентаноата гидрохлорида [I-123] в виде белого твердого вещества (34,2 мг, 0,17 ммоль, 50%). ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 160,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,

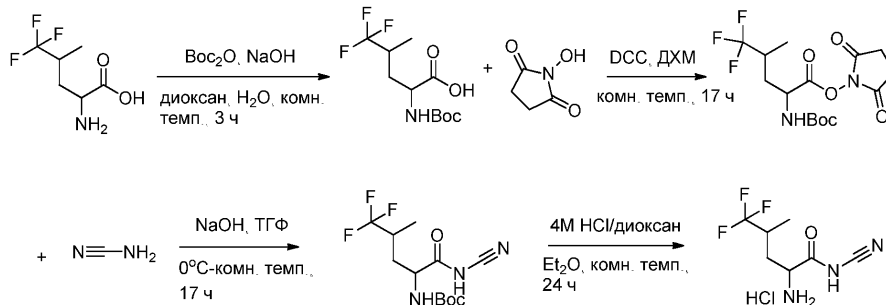
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  4,02-4,04 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,97-2,02 (m, 1H), 1,64-1,68 (m, 1H), 1,03 (s, 9H).

Пример 205. 2-Амино-N-циано-5,5,5-трифтор-4-метилпентамида гидрохлорид [I-205].



I-205

## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. 2-(трет-Бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановая кислота.

Смесь 2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (250 мг, 1,35 ммоль),  $\text{Boc}_2\text{O}$  (353 мг, 1,62 ммоль), NaOH (80 мг, 2,0 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывали водой (20 мл  $\times$  2) и рассолом (10 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением неочищенной 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (385 мг) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 307,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Стадия 2. 2,5-Диоксопирролидин-1-ил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаноат.

Смесь 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (385 мг, 1,35 ммоль), 1-гидрокси-пирролидин-2,5-диола (197 мг, 1,71 ммоль), DCC (353 мг, 1,71 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч, фильтровали и промывали фильтрат рассолом (20 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаноата (400 мг) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{Et}^+$ , m/z): 282,9  $[\text{M}-100]^+$ .

Стадия 3. трет-Бутил-1-цианамидо-5,5,5-трифтор-4-метил-1-оксопентан-2-илкарбамат.

Смесь 2,5-диоксопирролидин-1-ил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаноата (300 мг, 0,78 ммоль), цианамид (66 мг, 1,57 ммоль), NaOH (156 мг, 3,9 ммоль) растворяли в ТГФ (16 мл). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч и при комн. темп. в течение 17 ч. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением трет-бутил-1-цианамидо-5,5,5-трифтор-4-метил-1-оксопентан-2-илкарбамата (45 мг, 0,14 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS ( $\text{Et}^+$ , m/z): 310,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

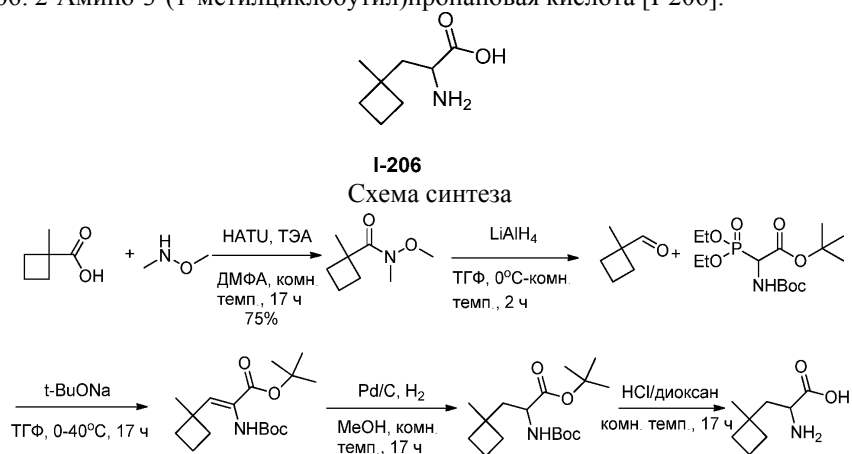
Стадия 4. 2-Амино-N-циано-5,5,5-трифтор-4-метилпентамида гидрохлорид [I-205].

К раствору трет-бутил-1-цианамидо-5,5,5-трифтор-4-метил-1-оксопентан-2-илкарбамата (45 мг, 0,14 ммоль) в  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл) добавляли 4М HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение 24 ч при комн. темп. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением 2-амино-N-циано-5,5,5-трифтор-4-

метилпентамида гидрохлорида [I-205] (12,3 мг, 0,05 ммоль, 27%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 210,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4,06-4,09 (m, 1H), 2,43-2,65 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 2H), 1,18-1,22 (m, 3H).

Пример 206. 2-Амино-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота [I-206].



Методики и характеристики.:

Стадия 1. N-метокси-N,1-диметилциклобутанкарбоксамид.

К раствору 1-метилциклобутанкарбоновой кислоты (11,6 г, 0,1 моль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (19,5 г, 0,2 моль) и HATU (42 г, 0,11 моль) в ДМФА (300 мл) добавляли ТЭА (30,3 г, 0,3 моль) и перемешивали раствор в течение 17 ч при комн. темп. Раствор разбавляли водой (600 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл  $\times$  2). Органическую фазу промывали 1N HCl, насыщ. раствором  $NaHCO_3$  и рассолом (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-метокси-N,1-диметилциклобутанкарбоксамид (12,2 г, 0,07 моль, 75%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 158,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. 1-Метилциклобутанкарбальдегид.

К раствору N-метокси-N,1-диметилциклобутанкарбоксамид (2,0 г, 12,7 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли 1M  $LiAlH_4$  (19 мл, 19 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Раствор тушили медленным добавлением насыщ. раствора сегнетовой соли и экстрагировали  $Et_2O$  (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл  $\times$  2) и рассолом (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и использовали на следующей стадии.

Стадия 3. (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)акрилат.

К раствору реагента Виттига (2,15 г, 5,86 ммоль) в сухом ТГФ (80 мл) добавляли t-BuONa (844 мг, 8,79 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 1-метилциклобутанкарбальдегида и перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Раствор экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/30) с получением (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)акрилата (700 мг, 2,2 ммоль) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 200,2  $[M-56*2]^+$ .

Стадия 4. трет-Бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропаноат.

Смесь (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)акрилата (700 мг, 2,2 ммоль) и Pd/C (10%, 100 мг) в MeOH (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 17 ч. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали до сухости с получением трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропаноата (600 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 158,2  $[M-156]^+$ .

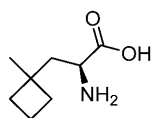
Стадия 5. 2-Амино-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота [I-206].

К раствору трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропаноата (600 мг, неочищенный) в  $Et_2O$  (20 мл) добавляли 4M HCl/диоксан (10 мл) и перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Раствор концентрировали с получением 2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты.

MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 158,0  $[M+H]^+$ .

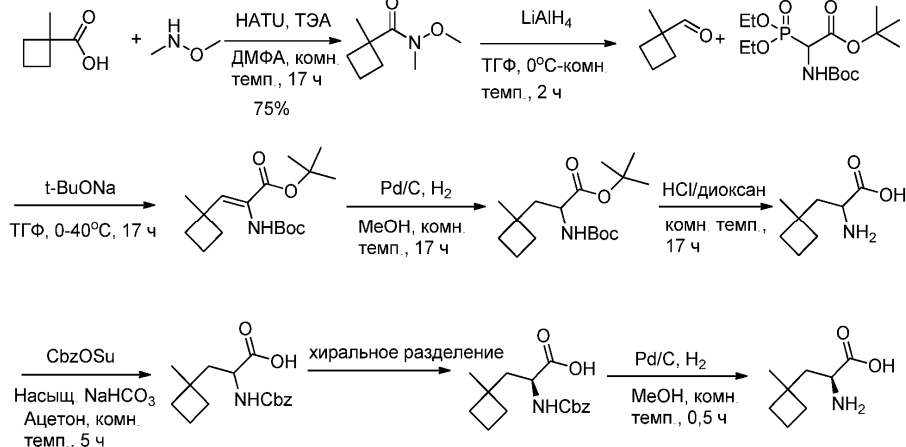
$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  3,91 (t,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,88-1,64 (m, 7H), 1,15 (s, 3H).

Пример 93. S-2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота [I-93].



I-93

## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

Методика для 2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты была такой же, как в примере 8.

Стадия 6. 2-(Бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота.

Смесь 2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты (300 мг, неочищенная), CbzOSu (714 мг, 2,8 ммоль) в ацетоне (10 мл) и насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (3 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением 2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты (160 мг, 0,54 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 292,0[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7/ (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота.

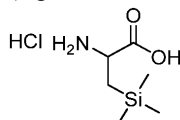
2-(Бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановую кислоту (160 мг, 0,54 ммоль) очищали с помощью хиральной ВЭЖХ с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты (50 мг, 0,17 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 292,0[M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 8. (S)-2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановая кислота [I-93].

Смесь (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты (50 мг, 0,17 ммоль) и Pd/C (10%, 10 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-2-амино-3-(1-метилциклобутил)пропановой кислоты [I-93] (2 мг, 0,01 ммоль) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 292,0 [M+H]<sup>+</sup>.

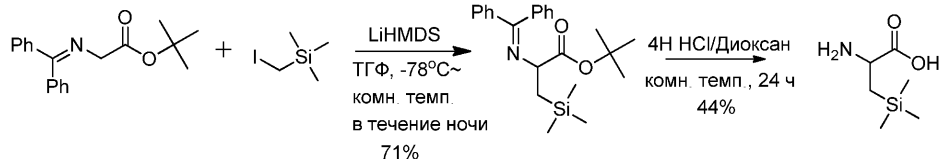
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,76-3,79 (t, 1H), 1,96-2,00 (m, 1H), 1,61-1,86 (m, 7H), 1,11 (s, 3H).

Пример 204. 2-Амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-204].



I-204

## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

Стадия 1. трет-Бутил-2-(дифенилметиленамино)-3-(триметилсилил)пропаноат.

Раствор трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)ацетата (2,5 г, 8,47 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали до -78°C, затем по каплям добавляли LiHMDS (8,47 мл, 8,47 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. По каплям добавляли (иодметил)триметилсилан (1,8 г, 8,47 ммоль). Раствор перемешивали при -78°C - комн. темп. в течение ночи. Раствор промывали рассолом (25 мл × 2), сушили

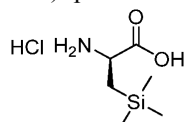
( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрировали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/30) с получением трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-3-(триметилсилил)пропаноата (2,3 г, 6,04 ммоль, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ ,  $m/z$ ): 382,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. 2-Амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-204].

Раствор трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-3-(триметилсилил)пропаноата (500 мг, 1,31 ммоль) в 4М  $\text{HCl}$ /диоксане (6 мл) перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Добавляли ДХМ (80 мл). Твердое вещество фильтровали с получением 2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорида [I-204] в виде белого твердого вещества (113 мг, 0,57 ммоль, 44%). ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ ,  $m/z$ ): 162,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

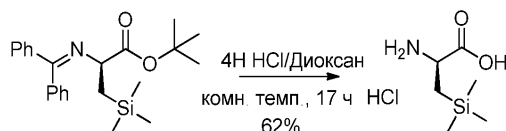
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  13,78 (br, 1H), 8,33 (br, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,00-1,14 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

Пример 201. (S)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-201].



#### I-201

Схема синтеза



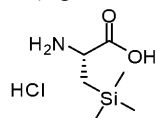
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-201].

Раствор (S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-3-(триметилсилил)пропаноата (300 мг, 0,79 ммоль) в 4М  $\text{HCl}$ /диоксана (3 мл) перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Добавляли ДХМ (40 мл). Твердое вещество отфильтровывали с получением (S)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорида [I-201] в виде белого твердого вещества (92 мг, 0,47 ммоль, 62%). ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ ,  $m/z$ ): 162,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

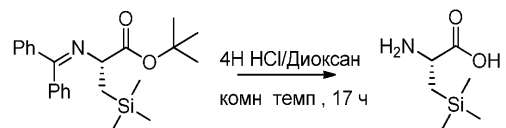
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  13,76 (br, 1H), 8,38 (br, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,02-1,16 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

Пример 200. (R)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-200].



#### I-200

Схема синтеза



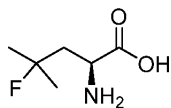
Методики и характеристики.

Стадия 1. (R)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорид [I-200].

Раствор (R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-3-(триметилсилил)пропаноата (300 мг, 0,79 ммоль) в 4М  $\text{HCl}$ /диоксане (3 мл) перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Добавляли ДХМ (40 мл). Твердое вещество отфильтровывали с получением (R)-2-амино-3-(триметилсилил)пропановой кислоты гидрохлорида [I-200] в виде белого твердого вещества (80 мг, 0,41 ммоль, 52%). ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ ,  $m/z$ ): 162,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  13,77 (br, 1H), 8,33 (br, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,02-1,14 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

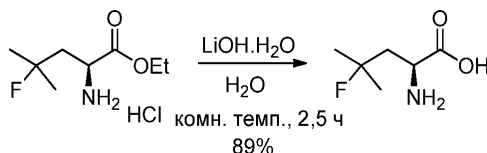
Пример 194. (S)-2-амино-4-фтор-4-метилпентановой кислоты [I-194].



#### I-194



## Схема синтеза



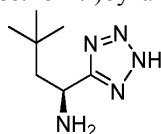
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-2-амино-4-фтор-4-метилпентановая кислота [I-194].

Смесь (S)-этил-2-амино-4-фтор-4-метилпентаноата гидрохлорида (65 мг, 0,31 ммоль), LiOH·H<sub>2</sub>O (29 мг, 0,69 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл) перемешивали при комн. темп. В течение 2,5 ч. Затем добавляли 1N HCl для доведения значения pH до 3. Смесь очищали непосредственно с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-2-амино-4-фтор-4-метилпентановой кислоты [I-194] (40 мг, 0,27 ммоль, 87%) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 150,3 [M+H]<sup>+</sup>.

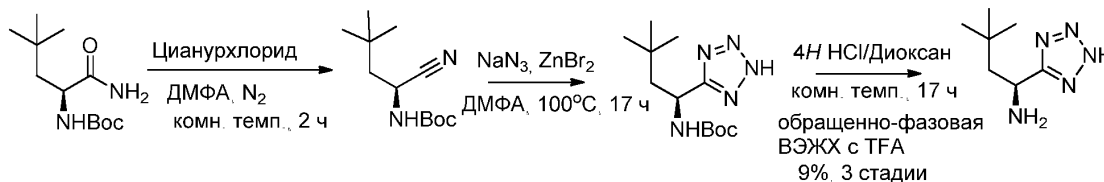
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (br, 2H), 3,79 (m, 1H), 2,19-2,26 (m, 1H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,42 (d, Jz=3,5 Гц, 3H), 1,37 (d, Jz=4,0 Гц, 3H).

Пример 94. (S)-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутан-1-амин [I-94].



I-94

## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-трет-бутил-1-циано-3,3-диметилбутилкарбамат.

К раствору (S)-трет-бутил-1-амино-4,4-диметил-1-оксопентан-2-илкарбамата (500 мг, 2,1 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли цианурхлорид (450 мг, 2,5 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли рассолом (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного (S)-трет-бутил-1-циано-3,3-диметилбутилкарбамата (500 мг) в виде желтой пасты. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 249,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-трет-бутил-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутилкарбамат.

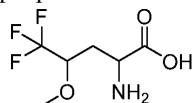
Смесь (S)-трет-бутил-1-циано-3,3-диметилбутилкарбамата (неочищенного, 500 мг), ZnBr<sub>2</sub> (900 мг, 4,0 ммоль), NaN<sub>3</sub> (260 мг, 4,0 ммоль) в ДМФА (20 мл) перемешивали в течение 17 ч при 100°C. Смесь затем разбавляли рассолом (200 мл), экстрагировали этилацетатом (60 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного (S)-трет-бутил-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутилкарбамата (400 мг) в виде желтой пасты. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 214,3 [M+H-56]<sup>+</sup>.

Стадия 3. ((S)-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутан-1-амин [I-94].

Раствор (S)-трет-бутил-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутилкарбамата (неочищенный, 300 мг) в 4M HCl/диоксане (3,5 мл) перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Затем раствор концентрировали и очищали непосредственно обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением (S)-3,3-диметил-1-(2H-тетразол-5-ил)бутан-1-аминной соли 2,2,2-трифторуксусной кислоты [I-94] (30 мг, 0,11 ммоль, 9% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества. MS (EI<sup>+</sup>, m/z): 170,2 [M+H]<sup>+</sup>.

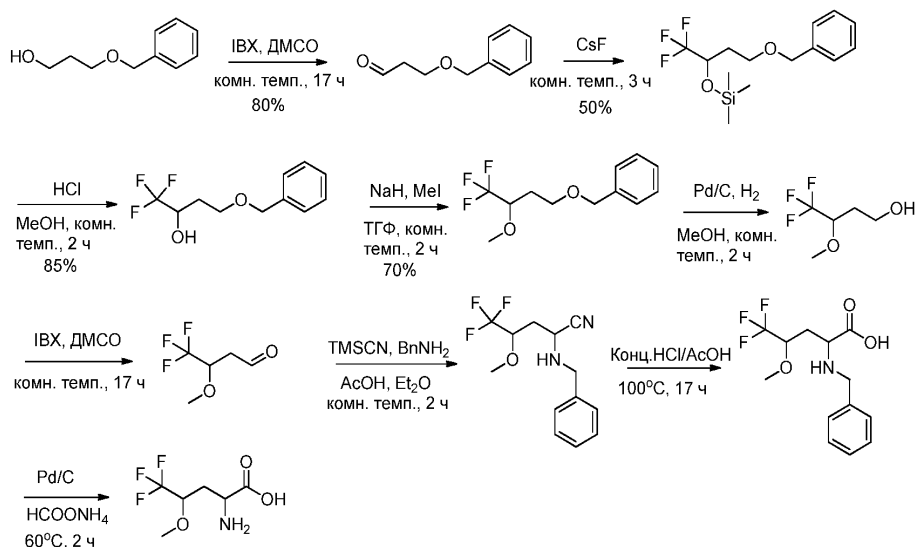
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,18 (br, 3H), 4,48 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,73 (dd, Jz=3,5, 16,5 Гц 1H), 0,72 (s, 9H).

Пример 175. Синтез 2-амино-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановой кислоты [I-175].



I-175

## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

Стадия 1: (S)-бензил-4-метил-2-(фенилметилсульфонамидо)пентаноат.

К раствору 3-(бензилокси)пропан-1-ола (10,0 г, 60,24 ммоль) в ДМСО (100 мл) добавляли IBX (20,2 г, 72,29 ммоль) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) и экстрагировали EA (200 мл × 2), органическую фазу промывали водой (200 мл × 3) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали раствор, неочищенный продукт очищали с помощью SGC с получением светло-желтой жидкости. (8,0 г, 81%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,77 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 5H), 4,53 (s, 2H), 3,8-3,83 (m, 2H), 2,71-2,68 (m, 2H).

Стадия 2. (4-(Бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-илокси)триметилсилан.

К раствору 3-(бензилокси)пропаналя (4,0 г, 24,4 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (10,4 г, 73,2 ммоль) при комн. темп. С последующим добавлением CsF (0,37 г, 2,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем тушили с добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EA (100 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO biotage с получением (4-(бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-илокси)триметилсилана в виде бесцветной жидкости (4,5 г, 60%).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 4,51 (t, J=12 Гц, 2H), 4,23-4,19 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 2H), 2,04-2,01 (m, 1H), 1,78-1,73 (m, 1H), 0,13 (s, 9H).

Стадия 3. 4-(Бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-ол.

Раствор 4-(бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-ола (4,5 г, 14,7 ммоль) в растворе HCl (3M в MeOH, 50 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем концентрировали и очищали с помощью ISCO biotage с получением 4-(бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-ола (2,75 г, 80%) в виде бесцветной жидкости.

Стадия 4. ((4,4,4-Трифтор-3-метоксибutoкси)метил)бензол.

К раствору 4-(бензилокси)-1,1,1-трифторбутан-2-ола (2,75 г, 11,75 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли t-BuOK (1,58 г, 14,1 ммоль) при 0°C и перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляли MeI (2,17 г, 15,28 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение еще 1 ч. Реакционную смесь тушили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали EA (100 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью ISCO biotage с получением ((4,4,4-трифтор-3-метоксибutoкси)метил)бензола (2,04 г, 70%) в виде бесцветной жидкости.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 4,53 (t, J=12 Гц, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,5 (s, 3H), 2,03-1,96 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 1H).

Стадия 5. 4,4,4-Трифтор-3-метоксибутан-1-ол.

Раствор ((4,4,4-трифтор-3-метоксибutoкси)метил)бензола (2,04 г, 8,23 ммоль) и Pd/C (0,5 г) в MeOH (30 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали с получением 4,4,4-трифтор-3-метоксибутан-1-ола в виде бесцветной жидкости. Этот неочищенный продукт непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 6. 4,4,4-Трифтор-3-метоксибутаналь.

К раствору 4,4,4-трифтор-3-метоксибутан-1-ола (1,3 г неочищенного продукта с прошлой стадии) в ДМСО (20 мл) добавляли IBX (2,76 г, 9,88 ммоль) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной темпе-

ратуры и перемешивали при этой температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь выливали в воду (80 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (80 мл × 2), органическую фазу промывали водой (80 мл × 3) и рассолом (80 мл), и раствор непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 7. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаннитрил.

К раствору полученного выше 4,4,4-трифтор-3-метоксибутаналь в Et<sub>2</sub>O (160 мл) добавляли бензиламин (2 мл), AcOH (2,0 мл) и затем TMSCN (3 мл) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 17 ч. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EA (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2), рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаннитрила (2,0 г, неочищенный) в виде густого коричневого масла, которое использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z):

Стадия 8. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановая кислота.

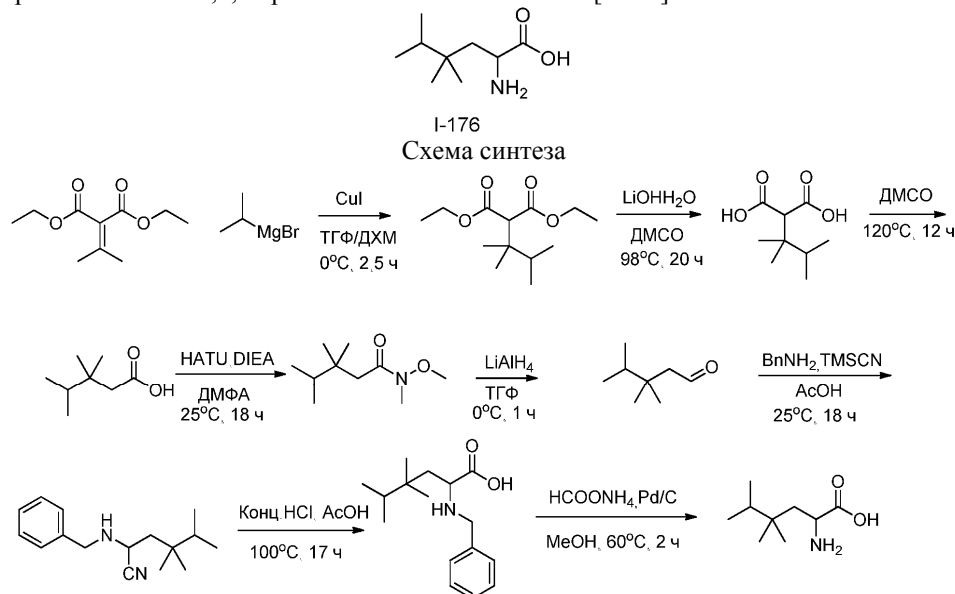
Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентаннитрила (2,0 г, неочищенный) в конц. HCl (30 мл) и AcOH (10 мл) нагревали до 100°C в течение 17 ч. Раствор концентрировали до сухости, разбавляли H<sub>2</sub>O (100 мл) и AcN (50 мл), доводили значение pH до 3-4 с помощью насыщ. раствора NaHCO<sub>3</sub>, смесь фильтровали и сушили с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановой кислоты (0,8 г, 35% для 4 стадий) в виде коричневого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 9. 2-Амино-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановая кислота [I-175].

Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановой кислоты (300 мг, 1,03 ммоль) и HCOONH<sub>4</sub> (650 мг, 10,3 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч, затем фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазового биотага с получением 2-амино-5,5,5-трифтор-4-метоксипентановой кислоты [I-175] в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, метанол-d<sub>4</sub>) δ 4,23-4,19 (m, 1H), 3,96-3,88 (m, 1H), 3,64-3,6 (m, 3H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H).

Пример 176. 2-Амино-4,4,5-триметилгексановая кислота [I-176].



Методики и характеристики.

Стадия 1. Диэтил-2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малонат.

Раствор диэтил-2-(пропан-2-илиден)малоната (2 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) охлаждали до 0°C, затем добавляли иодид меди(I) (2,9 г, 15,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли в вышеуказанную смесь изопропилмагния бромид (1 моль/л, 30,0 мл, 30,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь тушили добавлением HCl (1 моль/л), экстрагировали EtOAc (60 мл × 2). Органическую фазу отделяли, промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (130 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением диэтил-2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малоната (2,4 г, 10,0 ммоль, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 245,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. 2-(2,3-Диметилбутан-2-ил)малоновая кислота.

Смесь диэтил-2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малоната ацетамида (2,4 г, 10,0 ммоль) и гидрата гидроксида лития (2,1 г, 50,0 ммоль) в ДМСО (50 мл) и воде (10 мл) нагревали до 98°C и выдерживали в течение 20 ч. Смесь охлаждали, подкисляли HCl (1 моль/л) и разделяли между EtOAc (30 мл) и водой (30 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (50 мл × 2) и рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малоновой кислоты (1,8 г, 10,0 ммоль, 95%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 212,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. 3,3,4-Триметилпентановая кислота.

Раствор 2-(2,3-диметилбутан-2-ил)малоновой кислоты (1,8 г, 10,0 ммоль) в ДМСО (30 мл) нагревали до 120°C и выдерживали в течение 12 ч. Смесь охлаждали и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (60 мл). Органическую фазу отделяли, промывали водой (60 мл × 2) и рассолом (60 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3,3,4-триметилпентановой кислоты (1,4 г, 10,0 ммоль, 95%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 143,2 [M-H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. N-метокси-N,3,3,4-тетраметилпентамид.

К раствору 3,3,4-триметилпентановой кислоты (1,4 г, 10,0 ммоль) в 30 мл ДМФА добавляли N,О-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,2 г, 12,0 ммоль) при 20°C, с последующим добавлением DIEA (3,8 г, 30,0 ммоль). Затем добавляли NATU (5,8 г, 15,0 ммоль). Смесь нагревали до 25°C при перемешивании и выдерживали в течение 18 ч. Реакционную смесь тушили добавлением воды, а затем трет-бутилметилового эфира (50 мл × 2). Фазы разделяли, органический слой промывали рассолом (80 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-метокси-N,3,3,4-тетраметилпентамида (1,5 г, 90%) в виде коричневого масла. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 188,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 3,3,4-Триметилпентаналь.

К раствору N-метокси-N,3,3,4-тетраметилпентамида (1,9 г, 0,01 моль) в 30 мл ТГФ добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1 г, 0,03 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь тушили добавлением воды, а затем трет-бутилметилового эфира (50 мл × 2). Фазы разделяли, органический слой промывали рассолом (80 мл × 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали. Фильтрат содержал 3,3,4-триметилпентаналь (1,3 г, 95%) в виде бесцветного раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(Бензиламино)-4,4,5-триметилгексаннитрил.

К полученному выше раствору 3,3,4-триметилпентанала в трет-бутилметиловом эфире (120 мл) добавляли бензиламин (1,6 мл), AcOH (1,0 мл) и затем TMSCN (1,8 мл) в ледяной бане. Смесь нагревали 25°C и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл), органическую фазу промывали водой (50 мл × 2) и рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-4,4,5-триметилгексаннитрила (2 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 245,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 6. 2-(Бензиламино)-4,4,5-триметилгексановая кислота.

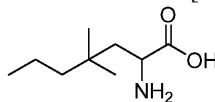
Раствор 2-(бензиламино)-4,4,5-триметилгексаннитрила (2 г, неочищенный) в конц. HCl (60 мл) и AcOH (10 мл) нагревали до 95°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 15°C, значение pH доводили до 3-4 насыщ. раствором NaHCO<sub>3</sub>, смесь фильтровали и сушили с получением 2-(бензиламино)-4,4,5-триметилгексановой кислоты (0,6 г, 2,3 ммоль, 30% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 264,4 [M+H]<sup>+</sup>.

2-Амино-4,4,5-триметилгексановая кислота [I-176].

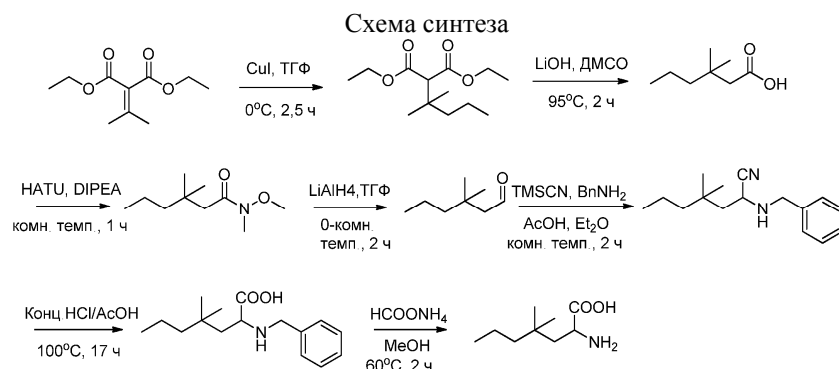
К раствору 2-(бензиламино)-4,4,5-триметилгексановой кислоты (78 мг, 0,3 ммоль) в 8 мл MeOH добавляли HCOONH<sub>4</sub> (0,13 г, 2,0 ммоль) и Pd/C (30 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-6,6,6-трифтор-4-метилгексановой кислоты [I-176] (40 мг, 90%) в виде белого твердого вещества; ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 174,3 [M+H]<sup>+</sup>;

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD) δ 3,56 (dd, J=7,2, 4,9 Гц, 1H), 2,12 (dd, J=14,7, 4,9 Гц, 1H), 1,66-1,51 (m, 2H), 0,97 (d, J=14,9 Гц, 6H), 0,92 (dd, J=6,8, 3,6 Гц, 6H).

Пример 178. 2-Амино-4,4-диметилгептановая кислота [I-178].



I-178



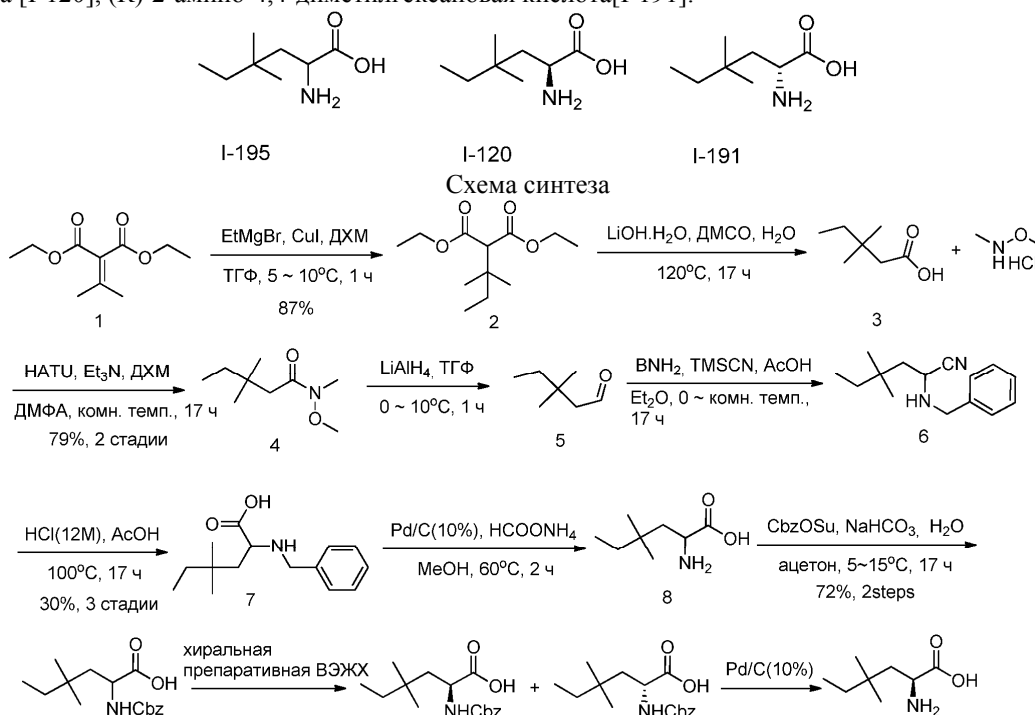
Методики и характеристики.

Методика была такой же, как использованная в примере 176.

2-Амино-4,4-диметилгептановая кислота [I-178].

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  3,77 (t,  $J=6$  Гц, 1H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,6-1,56 (m, 1H), 1,37-1,26 (m, 4H), 1,01-0,92 (m, 9H).

Пример 195. 2-Амино-4,4-диметилгексановая кислота [I-195], (S)-2-амино-4,4-диметилгексановая кислота [I-120], (R)-2-амино-4,4-диметилгексановая кислота [I-191].



Методики и характеристики.

Методика была такой же, как использованная в примере 176.

2-Амино-4,4-диметилгептановая кислота [I-195].

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  3,87 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,93 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=5,5$  Гц, 1H), 1,57 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=6,5$  Гц, 1H), 1,22-1,26 (m, 2H), 0,86 (d, (dd,  $J=2,0$  Гц, 6H), 0,76 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H).

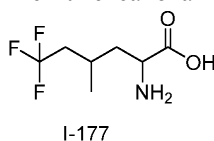
(S)-2-амино-4,4-диметилгексановая кислота [I-120].

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  3,43 (dd,  $J=7,0$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1,95 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1,42 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=7,0$  Гц, 1H), 1,23-1,28 (m, 2H), 0,87 (d, (dd,  $J=4,5$  Гц, 6H), 0,80 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H).

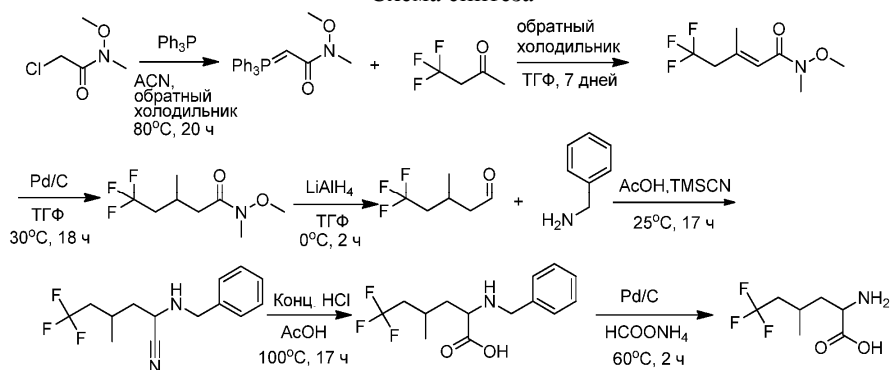
(R)-2-амино-4,4-диметилгексановая кислота [I-191].

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD-d}_4$ )  $\delta$  3,43 (dd,  $J=7,0$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1,95 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 1H), 1,42 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=7,0$  Гц, 1H), 1,23-1,28 (m, 2H), 0,87 (d, (dd,  $J=4,5$  Гц, 6H), 0,80 (t,  $J=7,5$  Гц, 3H).

Пример 177. 2-Амино-6,6,6-трифтор-4-метилгексановая кислота [I-177].



## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

## Стадия 1. N-метокси-N-метил-2-(трифенил-λ5-фосфанилиден)ацетамид.

Смесь 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамида (13,7 г, 0,1 моль) и трифенилфосфана (26,2 г, 0,1 моль) в ацетонитриле (200 мл) нагревали до 80°C и выдерживали в течение 20 ч. Смесь охлаждали и концентрировали для удаления растворителя при температуре ниже 40°C. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл), а затем в 2Н КОН (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Фазы разделяли, органический слой промывали рассолом (200 мл × 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением N-метокси-N-метил-2-(трифенил-λ5-фосфанилиден)ацетамида (36 г, 0,1 моль, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 364,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 2. (E)-5,5,5-трифтор-N-метокси-N,3-диметилпент-2-енамид.

Смесь N-метокси-N-метил-2-(трифенил-λ5-фосфанилиден)ацетамида (36,3 г, 0,1 моль) и 4,4,4-трифторбутан-2-она (25,2 г, 0,2 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) нагревали до 70°C и выдерживали в течение 7 дней. Смесь охлаждали и концентрировали для удаления растворителя при температуре ниже 40°C в вакууме. Остаток очищали элюированием на колонке с силикагелем (200 г, 200-300 меш, УФ 254 нм) этилацетатом в петролейном эфире от 0 до 35% с получением (E)-5,5,5-трифтор-N-метокси-N,3-диметилпент-2-енамида (6 г, 0,03 моль, 28%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 212,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 3. 5,5,5-Трифтор-N-метокси-N,3-диметилпентамид.

Смесь (E)-5,5,5-трифтор-N-метокси-N,3-диметилпент-2-енамида (6 г, 0,03 моль) и  $\text{Pd/C}$  (10%, 400 мг) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 30°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме до сухости с получением 5,5,5-трифтор-N-метокси-N,3-диметилпентамида (6 г, 0,03 моль, 98%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 214,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 4. 5,5,5-Трифтор-3-метилпентаналь.

К раствору 5,5,5-трифтор-N-метокси-N,3-диметилпентамида (6 г, 0,03 моль) в 100 мл ТГФ добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (1 г, 0,03 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь тушили добавлением воды, а затем трет-бутилметилового эфира (60 мл × 2). Фазы разделяли, органический слой промывали рассолом (80 мл × 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали. Фильтрат содержал 5,5,5-трифтор-3-метилпентаналь (4,5 г, 95%) в виде бесцветного раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии.

## Стадия 5. 2-(Бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексаннитрил.

К полученному выше раствору 5,5,5-трифтор-3-метилпентанала в трет-бутилметиловом эфире (200 мл) добавляли бензиламин (5 мл),  $\text{AcOH}$  (4,0 мл) и затем  $\text{TMSCN}$  (5 мл) в ледяной бане. Смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексаннитрила (6 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 271,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## Стадия 6. 2-(Бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексановая кислота.

Раствор 2-(бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексаннитрила (3 г, неочищенный) в конц.  $\text{HCl}$  (100 мл) и  $\text{AcOH}$  (20 мл) нагревали до 100°C в течение 17 ч. Раствор охлаждали до 15°C, значение pH довели до 3-4 насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$ , смесь фильтровали и сушили с получением 2-(бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексановой кислоты (1 г, 13,4 ммоль, 33% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 290,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

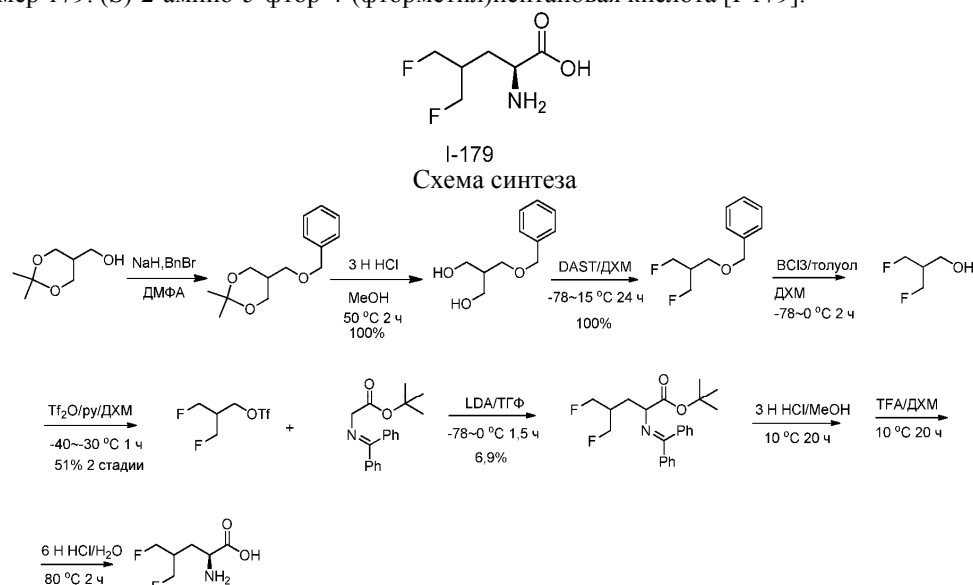
## 2-Амино-6,6,6-трифтор-4-метилгексановая кислота [I-177].

К раствору 2-(бензиламино)-6,6,6-трифтор-4-метилгексановой кислоты (88 мг, 0,31 ммоль) в 8 мл  $\text{MeOH}$  добавляли  $\text{HCOONH}_4$  (0,13 г, 2,0 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (30 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением

2-амино-6,6,6-трифтор-4-метилгексановой кислоты [I-177] (45 мг, 84%) в виде белого твердого вещества; ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 200,2 [ $M+H$ ] $^+$ ;

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO$ )  $\delta$  3,15 (d,  $J=5,7$  Гц, 1H), 2,39-2,24 (m, 1H), 2,19-1,96 (m, 2H), 1,82-1,66 (m, 1H), 1,63-1,35 (m, 1H), 0,98 (dd,  $J=16,5, 6,2$  Гц, 3H).

Пример 179. (S)-2-амино-5-фтор-4-(фторметил)пентановая кислота [I-179].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 5-(Бензилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксан.

К раствору (2,2-диметил-1,3-диоксан-5-ил)метанола (0,29 г, 2,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (60% в масле, 0,12 г, 3,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,2 ч. Затем добавляли (бромметил)бензол (0,45 г, 2,6 ммоль). Смесь нагревали до 10°C в течение 3 ч и выдерживали в течение 18 ч. Реакционную смесь тушили добавлением ледяной воды, а затем EtOAc (60 мл). Фазы разделяли, органический слой промывали рассолом (60 мл  $\times$  3), сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали с помощью колонки с силикагелем (20 г, UV 254 нм, элюирование EtOAc в PE от 10% до 50%) с получением 5-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксана (1), (0,46 г, 0,2 моль, 95%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 237,3 [ $M+H$ ] $^+$ .

Стадия 2. 2-(Бензилоксиметил)пропан-1,3-диол.

К раствору 5-(бензилоксиметил)-2,2-диметил-1,3-диоксана (930 мг, 3,94 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 3N водный раствор HCl (2 мл). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли ДХМ (20 мл), промывали рассолом (15 мл), сушили и выпаривали с получением неочищенного бесцветного масла (780 мг, 100%). ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 197 [ $M+H$ ] $^+$ .

Стадия 3. ((3-Фтор-2-(фторметил)пропокси)метил)бензол.

К предварительно охлажденному раствору 2-(бензилоксиметил)пропан-1,3-диола (780 мг, 3,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли DAST (1,9 г, 11,8 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 24 ч. Реакционную смесь тушили добавлением насыщ. водного раствора  $NaHCO_3$  (10 мл) при -78°C. Фазу ДХМ отделяли и промывали рассолом, сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали через короткую силикагелевую пластинку и затем концентрировали с получением неочищенного бесцветного масла (800 мг, 100%). ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 223 [ $M+Na$ ] $^+$ .

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,37 - 7,28 (m, 5H), 4,65 - 4,57 (m, 2H), 4,55 - 4,48 (m, 4H), 3,57 (d,  $J=6,2$  Гц, 2H), 2,50-2,34 (m, 1H).

Стадия 4. 3-Фтор-2-(фторметил)пропан-1-ол.

К предварительно охлажденному раствору ((3-фтор-2-(фторметил)пропокси)метил)бензола (800 мг, 3,94 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли  $BCl_3$ /толуол (N, 6 мл, 6,0 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивали при -78-0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь тушили добавлением  $H_2O$  (0,5 мл) при -78°C. Фазу ДХМ сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и использовали раствор (приблизительно 20 мл) непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5. 3-Фтор-2-(фторметил)пропилтрифторметансульфонат.

К предварительно охлажденному раствору 3-фтор-2-(фторметил)пропан-1-ола (8 мл раствора со стадии 4, 1,6 ммоль) добавляли Py (380 мг, 4,8 ммоль), затем  $Tf_2O$  (1,36 г, 4,8 ммоль) по каплям при -40°C. Смесь перемешивали при -30°C в течение 1 ч. Реакционную смесь тушили добавлением рассола (20 мл) при -40°C. Фазу ДХМ отделяли и сушили с помощью  $MgSO_4$ , фильтровали и затем концентрировали с получением неочищенного масла рыжеватого цвета (200 мг, 51%), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 6. трет-Бутил-2-(дифенилметиленамино)-5-фтор-4-(фторметил)пентаноат.

К предварительно охлажденному раствору трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)ацетата (944 мг, 3,2 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LDA (2,5 М в ТГФ/толуоле/гексане, 1,28 мл, 3,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  за 25 мин. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. По каплям добавляли раствор 3-фтор-2-(фторметил)пропилтрифторметансульфоната (200 мг, 0,82 ммоль) в ТГФ (2 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь помещали прямо над охлаждающей баней и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь тушили добавлением насыщ. водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл), экстрагировали МТВЕ (30 мл  $\times 2$ ), промывали  $\text{H}_2\text{O}$ , рассолом (по 50 мл каждого), сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дважды очищали с помощью хроматографии (силикагель, PE to 5%EA/PE) с получением целевого продукта (22 мг, 6,9%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 388  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

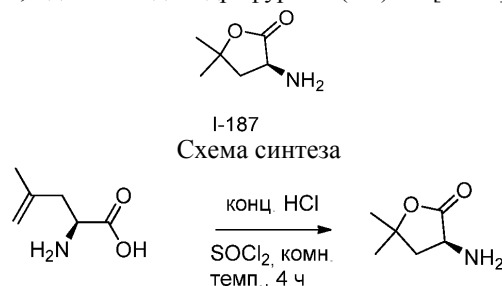
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,56 - 7,45 (m, 6H), 7,41 (t, J=7,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J=6,3 Гц, 2H), 4,50-4,17 (m, 4H), 3,91 (dd, J=7,7, 5,5 Гц, 1H), 2,11-1,97 (m, 1H), 1,87 (dd, J=12,7, 5,5 Гц, 2H), 1,38 (s, 9H).

Стадия 7. (S)-2-амино-5-фтор-4-(фторметил)пентановой кислоты гидрохлорид.

Раствор трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-5-фтор-4-(фторметил)пентаноата (55 мг, 0,14 ммоль) в 3Н HCl/MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением неочищенного твердого вещества, которое растворяли в ДХМ/TFA (1:1, 2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь выпаривали и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением неочищенного твердого вещества, которое растворяли в 6Н HCl (1 мл) и перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали и лиофилизировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью RP-biotage с использованием 3 mM HCl/ $\text{H}_2\text{O}$ , с получением целевого продукта (8,3 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 168  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  7,85 (bs, 3H), 4,48 (dd, J=48,3, 14,2 Гц, 4H), 3,46 - 3,36 (m, 1H), 2,47 - 2,26 (m, 1H), 1,78 (dt, J=14,3, 7,3 Гц, 1H), 1,63 - 1,53 (m, 1H).

Пример 187. (S)-3-амино-5,5-диметил-дигидрофуран-2(3H)-он [I-187].



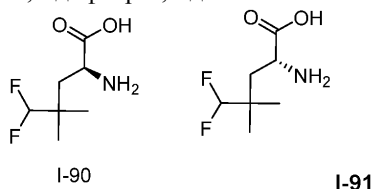
Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-3-амино-5,5-диметил-дигидрофуран-2(3H)-он [I-187].

В круглодонную колбу, содержащую (S)-2-амино-4-метилпент-4-еновую кислоту (100 мг), добавляли конц. HCl (1 мл) и  $\text{SOCl}_2$  (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением неочищенного твердого вещества, которые очищали с помощью RP-biotage с использованием 0,025% TFA/ $\text{H}_2\text{O}$ /MeCN, с получением целевого продукта (20,2 мг, 11,4%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E}^+$ , m/z): 130,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

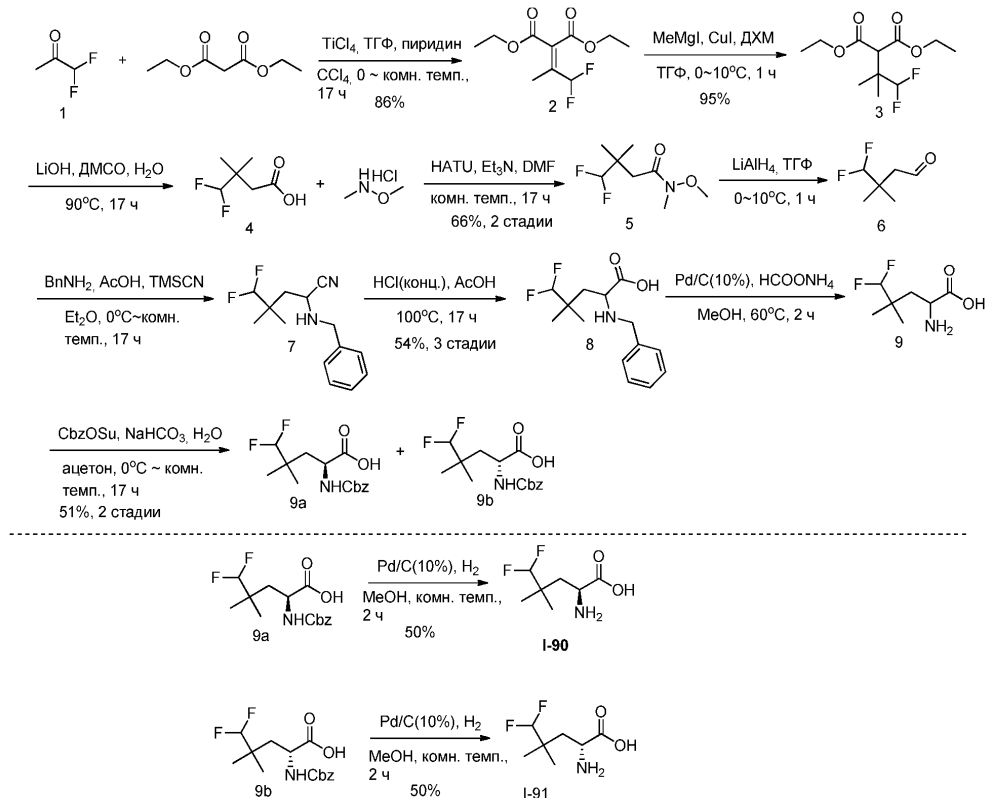
$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,80 (bs, 3H), 4,58 (dd, J=11,2, 9,3 Гц, 1H), 2,53-2,48 (m, 1H), 2,13 (t, J=11,7 Гц, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Пример 90. Синтез (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентановой кислоты [I-90].





## Схема синтеза



## Методики и характеристики.

## Стадия 1. Диэтил-2-(1,1,1-трифторпропан-2-илиден)малонат.

TiCl<sub>4</sub> (65,8 мл, 600 ммоль) добавляли в ТГФ (1 л) в ледяной бане по каплям в течение 20 мин, добавляли CCl<sub>4</sub> (30 мл). К смеси добавляли диэтилмалонат (48,0 г, 300 ммоль) и 1,1-дифторпропан-2-он (56,4 г, 600 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. По каплям добавляли пиридин (200 мл) в течение 20 мин в ледяной бане. Реакционную смесь выливали в воду (2 л), фильтровали и экстрагировали фильтрат EtOAc (500 мл × 2), органическую фазу промывали водой (600 мл), 1М HCl (600 мл × 2), водой (600 мл), насыщ. NaHCO<sub>3</sub> (600 мл) и рассолом (600 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир от 0 до 5%) с получением диэтил-2-(1,1-дифторпропан-2-илиден)малоната (60,9 г, 258 ммоль, 86%) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 237,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,97 (t, J=55,5 Гц, 1H), 4,25-4,33 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,29-1,34 (m, 6H).

## Стадия 2. Диэтил-2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)малонат:

К смеси диэтил-2-(1,1-дифторпропан-2-илиден)малоната (10,0 г, 42,3 ммоль) и CuI (12,1 г, 63,5 ммоль) в ДХМ (100 мл) и ТГФ (25 мл) по каплям добавляли MeMgI (42,3 мл, 130,5 ммоль) при -20°C за 1 ч. Раствор выливали в ледяную воду (200 мл) и подвергали воздействию насыщ. раствора NH<sub>4</sub>Cl (100 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин и фильтровали, фильтрат экстрагировали ДХМ (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением диэтил-2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (10,1 г, 40,2 ммоль, 95%) в виде коричневой жидкости, которую использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 253,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,05 (t, J=57,5 Гц, 1H), 4,17-4,23 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 1,22-1,28 (m, 6H), 1,20 (s, 6H).

## Стадия 3. 4,4-Дифтор-3,3-диметилбутановая кислота.

Смесь диэтил-2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)малоната (6,1 г, 24,2 ммоль) и LiOH·H<sub>2</sub>O (5,1 г, 121 ммоль) в ДМСО (50 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) нагревали до 90°C в течение 17 ч. Смесь разбавляли водой (200 мл), экстрагировали ДХМ (100 мл), значение pH водной фазы доводили до 3-4 с помощью 6М раствора HCl, экстрагировали ДХМ (100 мл × 2), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4,4-дифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (3,6 г, неочищенная) в виде коричневой жидкости. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 151,1 [M-H]<sup>-</sup>.

## Стадия 4. 4,4-Дифтор-N-метокси-N,3,3-триметилбутанамид.

К раствору 4,4-дифтор-3,3-диметилбутановой кислоты (3,6 г, неочищенная), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (4,6 г, 47,4 ммоль) и HATU (10,8 г, 28,4 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (7,18 г, 71,1 ммоль), затем перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Смесь фильтро-

вали и фильтрат разбавляли водой (200 мл), экстрагировали Et<sub>2</sub>O (100 мл × 2), промывали водой (100 мл), 1M HCl (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 4,4-дифтор-N-метокси-N,3,3-триметилбутанамида (3,1 г, 15,9 ммоль, 66%, 2 стадии) в виде коричневой жидкости. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 196,0 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 5,95 (t, J=57,5 Гц, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,51 (s, 2H), 1,12 (s, 6H).

Стадия 5. 4,4-Дифтор-3,3-диметилбутаналь.

К раствору 4,4-дифтор-N-метокси-N,3,3-триметилбутанамида (3,1 г, 15,9 ммоль) в ТГФ (80 мл) по каплям добавляли LiAlH<sub>4</sub> (24 мл, 24 ммоль) в ледяной бане. По прошествии 1 ч смесь тушили добавлением раствора лимонной кислоты (100 мл), раствор экстрагировали Et<sub>2</sub>O (100 мл × 2), органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и использовали раствор для проведения следующей стадии.

Стадия 6. 2-(Бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентаннитрил.

К полученному выше раствору 4,4-дифтор-3,3-диметилбутаняля в Et<sub>2</sub>O (200 мл) добавляли бензиламин (3 мл), AcOH (3 мл) и затем TMSCN (3 мл) в ледяной бане, раствор перемешивали при 0°C - комн. темп. в течение 17 ч и затем разбавляли EtOAc (100 мл). Раствор промывали H<sub>2</sub>O (100 мл × 2) и затем концентрировали с получением 2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентаннитрила (3,2 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 253,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7. 2-(Бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанная кислота.

Раствор 2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентаннитрила (1,8 г, неочищенный) в конц. HCl (50 мл) и AcOH (10 мл) нагревали до 100°C в течение 64 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя, доводили значение pH до 12 с помощью 1M раствора NaOH, экстрагировали PE (100 мл), значение pH водной фазы доводили до 5-6 с помощью 6M HCl. Белое твердое вещество было образовано, отфильтровано, и фильтровальный осадок промывали водой (50 мл), сушили в вакууме с получением 2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (1,3 г, 4,80 ммоль, 54%, 3 стадии) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 272,0.

Стадия 8. 2-Амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанная кислота.

Смесь 2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (1,3 г, 4,80 ммоль), HCOONH<sub>4</sub> (1,51 г, 24 ммоль) и Pd/C (10%, 200 мг) в MeOH (50 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением 2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (1,0 г, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 182,0.

Стадия 9. 2-(Бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанная кислота.

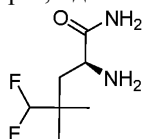
К раствору 2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (1,0 г, неочищенная) и NaHCO<sub>3</sub> (1,27 г, 14,4 ммоль) в ацетоне (30 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли CbzOSu (2,39 г, 9,6 ммоль) в ледяной бане. После перемешивания в течение 17 ч значение pH смеси доводили до 3-4 с помощью 1M раствора HCl, и раствор экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле и затем препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка, CС4 4,6\*250 мм 5 мкм; растворитель, MeOH (0,2% метанол-аммиак)] с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (400 мг, 1,27 ммоль, 26%, 2 стадии) и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (380 мг, 1,21 ммоль, 25%, 2 стадии) в виде двух бесцветных масел. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 316,0.

Стадия 10. (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанная кислота.

Раствор (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (400 мг, 1,27 ммоль) и Pd/C (10%, 50 мг) в MeOH (30 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч в атмосфере водорода, смесь фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанной кислоты (115,7 мг, 0,64 ммоль, 50%). ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 182,0.

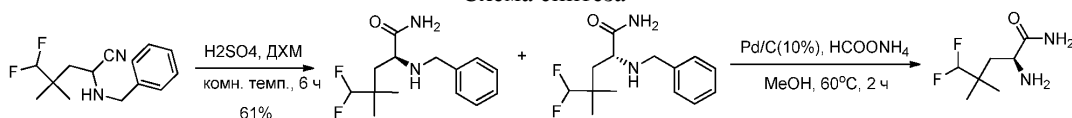
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>): δ 5,60 (t, J=56,5 Гц, 1H), 3,97 (t, J=6,0 Гц, 1H), 2,07 (dd, J=15,5 Гц, J=5,5 Гц, 1H), 1,77 (dd, J=15,5 Гц, J=6,5 Гц, 1H), 0,96 (d, J=9,5 Гц, 6H).

Пример 88. Синтез (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентанная кислота [I-88].



I-88

## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. (S)-2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамид.

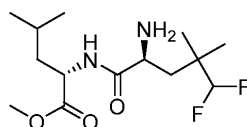
К раствору 2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентаннитрила (1.2 г, 4,76 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10 мл) в ледяной бане в течение 5 мин, смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. Смесь выливали в ледяную воду (100 мл), значение pH раствора доводили до 8-9 добавлением 10% раствора NaOH и затем экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2), органическую фазу промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (MeOH/ДХМ от 0 до 5%) и затем препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка, СС4 4,6\*250 мм 5 мкм; растворитель, MeOH (0,2% метанол-аммиак)] с получением (S)-2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамида (400 мг, 1,48 ммоль, 31%) и (R)-2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамида (380 мг, 1,41 ммоль, 30%) в виде двух бесцветных жидкостей. ЭСИ-МС ( $\text{E1}^+$ , m/z): 253,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамид.

Смесь (S)-2-(бензиламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамида (200 мг, 0,74 ммоль),  $\text{HCOONH}_4$  (233 мг, 3,7 ммоль) и Pd/C (10%, 40 мг) в MeOH (15 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением (S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамида трифторуксусной кислоты (128 мг, 0,44 ммоль, 59%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{E1}^+$ , m/z): 181,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

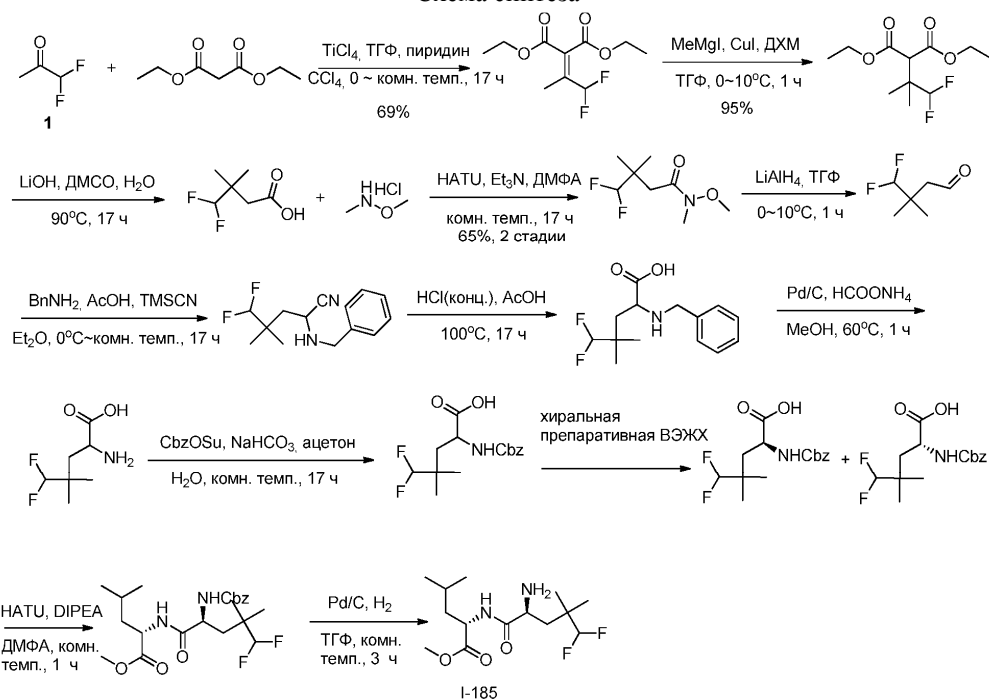
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD-d}_4$ ):  $\delta$  5,66 (t,  $J=56,5$  Гц, 1H), 3,95 (dd,  $J=8,0$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 1H), 2,14 (dd,  $J=10,0$  Гц,  $J=8,0$  Гц, 1H), 1,83 (dd,  $J=14,5$  Гц,  $J=5,5$  Гц, 1H), 1,12 (d,  $J=15,0$  Гц, 6H).

Пример 185. Синтез (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата [I-185].



I-185

## Схема синтеза



I-185

Методики и характеристики.

Методика для 2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентановой кислоты была такой же, как в примере 90.

Стадия 1. (S)-метил-2-((S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

Раствор (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентановой кислоты (150 мг, 0,476 ммоль), НАТУ (199 мг, 0,524 ммоль), (S)-метил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорида (104 мг, 0,571 ммоль) и DIPEA (123 мг, 0,952 ммоль) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, затем тушили добавлением ледяной воды (20 мл), экстрагировали EA (2×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле biotage с получением (S)-метил-2-((S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (95 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 443,0.

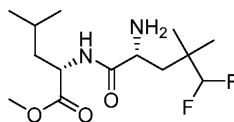
Стадия 2. (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

Раствор (S)-метил-2-((S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (95 мг, 0,215 ммоль) и Pd/C (30 мг) в ТГФ (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем фильтровали, концентрировали.

Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле biotage с получением (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (45 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 309,0.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 9,11 (d, J=7 Гц, 1H), 8,41 (s, 3H), 5,81 (t, J=56,5 Гц, 1H), 4,34-4,31 (m, 1H), 3,89-3,81 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,98-1,93 (m, 1H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 3H), 0,93-0,81 (m, 12H).

Пример 184. Синтез (S)-метил-2-((R)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата [I-184].



I-184

Методика была такой же, как в примере 90, 185.

(S)-метил-2-((R)-2-амино-5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 309,0.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, ДМСО- $d_6$ ): 9,18 (d, J=7 Гц, 1H), 8,38 (s, 3H), 5,79 (t, J=56,5 Гц, 1H), 4,37-4,32 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,97-1,92 (m, 1H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 3H), 0,94-0,82 (m, 12H).

Пример 145. Синтез (2S,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты, (2R,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты, (2R,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты и (2S,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты [3d; I-145]; [3c; I-146]; [3a; I-167]; [3b; I-250].

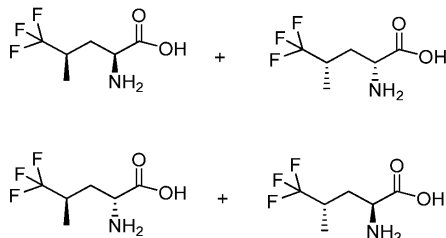
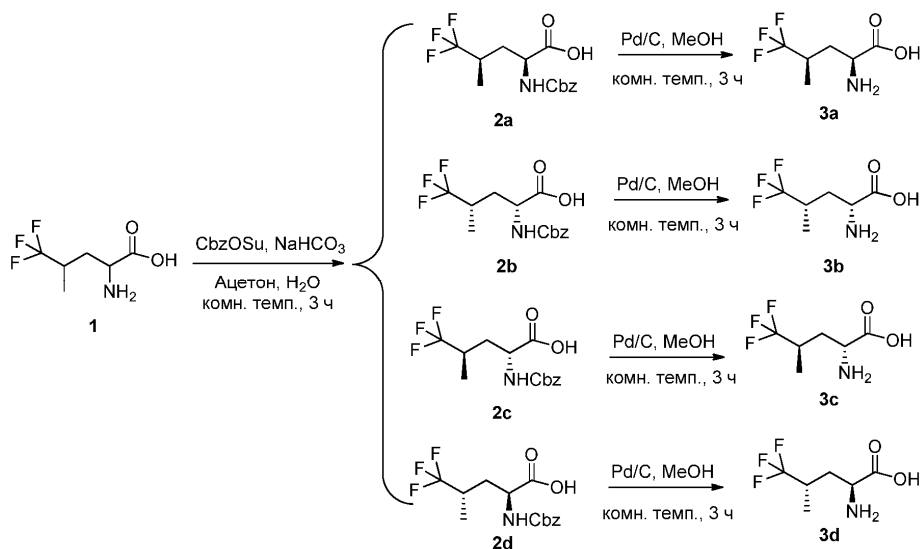


Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. Синтез (2S,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты, (2R,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты, (2R,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты и (2S,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты.

К раствору 2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (600 мг, 3.2 ммоль) в ацетоне (10 мл) и насыщ. водном растворе  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл) добавляли  $\text{CbzOSu}$  (970 мг, 3.9 ммоль). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Затем добавляли  $\text{EtOAc}$  (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл), водную часть отделяли и затем экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 20$  мл), экстракты объединяли и промывали рассолом (20 мл), сушили с помощью безводного  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (750 мг) в виде белого твердого вещества.

Неочищенный продукт очищали с помощью хиральной ВЭЖХ с получением четырех изомеров: (2S,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 15%), (2R,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (40 мг, 3,9%), (2R,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (50 мг, 4,9%) и (2S,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (80 мг, 7,8%), обе из которых представляли собой белые твердые вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 342,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Стадия 2-А. Синтез (2S,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты.

Раствор (2S,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (75 мг) в  $\text{MeOH}$  (15 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2S,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (51,7 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 186,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  3,64-3,60 (m, 1H), 2,77-2,71 (br, 1H), 2,24-2,18 (m, 1H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,25 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2-В. Синтез (2R,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты.

Раствор (2R,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (40 мг, 0,12 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (20 мг) в  $\text{MeOH}$  (4 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (13,3 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 186,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  3,51-3,47 (m, 1H), 2,64-2,58 (br, 1H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,13 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Стадия 2-С. Синтез (2R,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты.

Раствор (2R,4R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановая кислота (50 мг, 0,16 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (25 мг) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2R,4R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (18,0 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 186,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

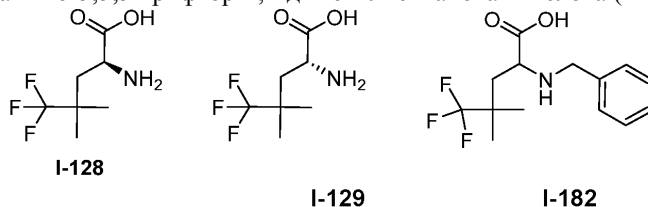
$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  3,51-3,47 (m, 1H), 2,46-2,44 (br, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,11 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

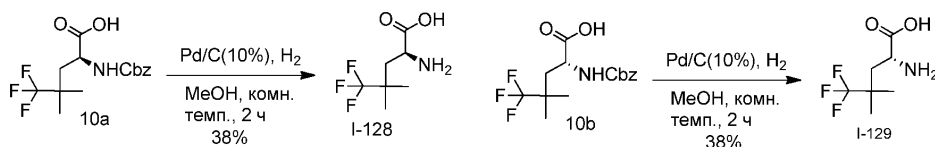
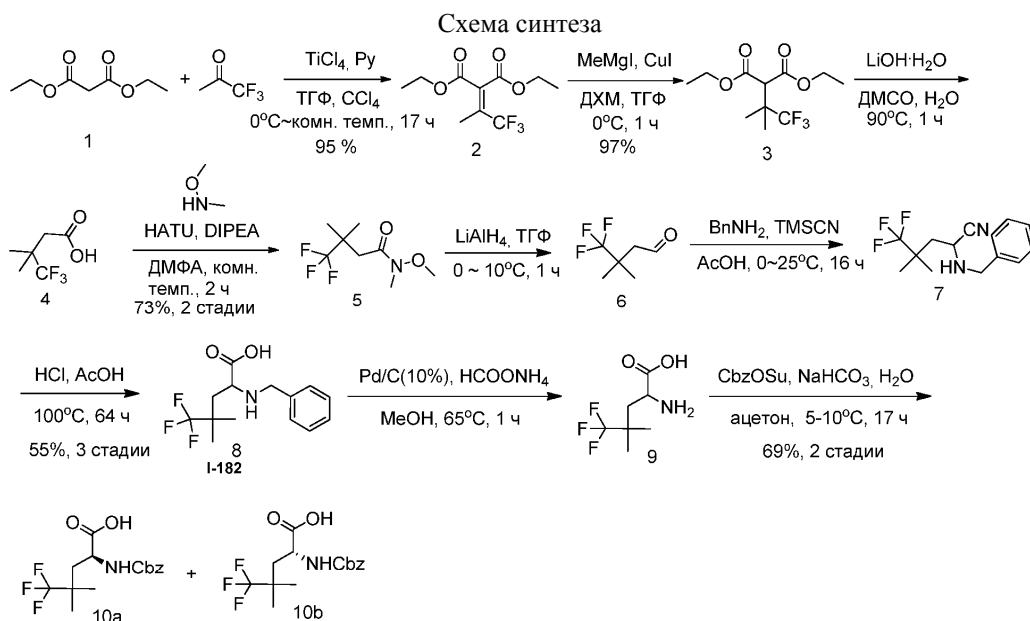
Стадия 2-Д. Синтез (2S,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты.

Раствор (2S,4S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (80 мг, 0,25 ммоль) и  $\text{Pd/C}$  (40 мг) в  $\text{MeOH}$  (8 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением (2S,4S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-метилпентановой кислоты (38,1 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 186,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{MeOD}$ ):  $\delta$  3,51-3,47 (m, 1H), 2,46-2,44 (br, 1H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,11 (d,  $J=7,0$  Гц, 3H).

Пример 128. (S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентановая кислота (I-128).





Методики и характеристики.

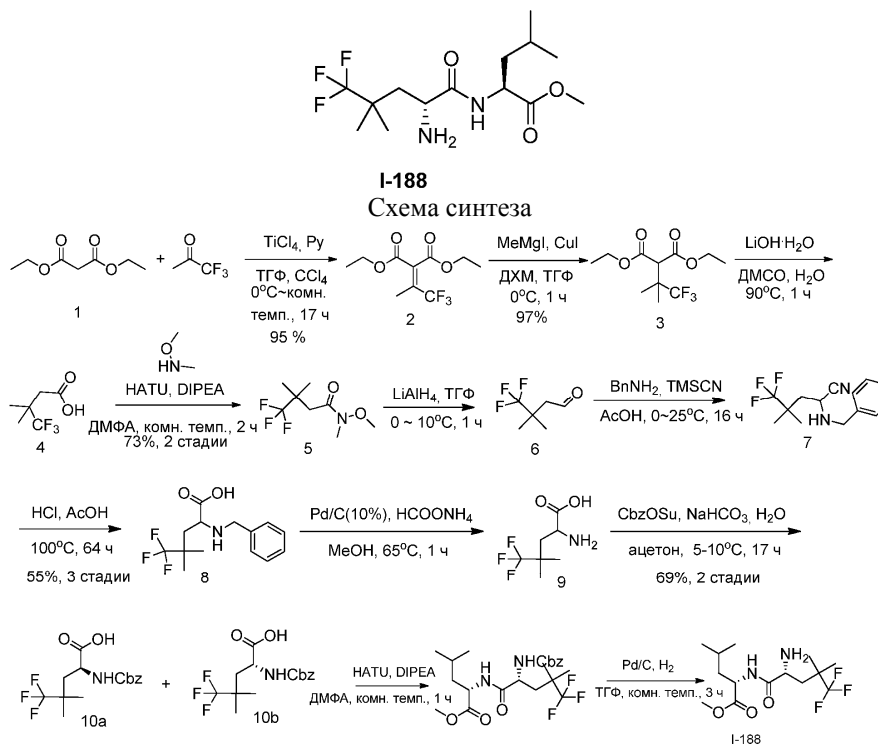
Методика была такой же, как использованная в примере 187.

(S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентановая кислота.

ЭСИ-МС ( $\text{E1}^+$ , m/z): 200,1.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  3,94 (t,  $J=5,5$  Гц, 1H), 2,23 (dd,  $J=15,5$  Гц,  $J=5,5$  Гц, 1H), 1,90 (dd,  $J=15,5$  Гц,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,13 (d,  $J=8,5$  Гц, 6H).

Пример 188. (S)-метил-2-((R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат [I-188].



Методики и характеристики.

Методика для 2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентановой кислоты была

такой же, как в примере 90.

Стадия 1. (S)-метил-2-((R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

Раствор (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-дифтор-4,4-диметилпентановой кислоты (150 мг, 0,45 ммоль), НАТУ (188 мг, 0,495 ммоль), (S)-метил-2-амино-4-метилпентаноата гидрохлорида (123 мг, 0,675 ммоль) и DIPEA (175 мг, 1,35 ммоль) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, затем тушили добавлением ледяной воды (20 мл), экстрагировали EA (2×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле biotage с получением (S)-метил-2-((S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (120 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 461,0.

Стадия 2. (S)-метил-2-((R)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат.

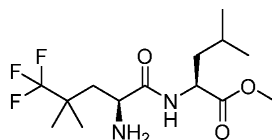
Раствор (S)-метил-2-((S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-дифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (120 мг, 0,26 ммоль) и Pd/C (30 мг) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, затем фильтровали, концентрировали.

Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле biotage с получением (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноата (49 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 326,0.

$^1H$ -ЯМР (500 МГц, MeOD- $d_4$ ): 4,47 (t, J=7,5 Гц, 1H), 3,99-3,97 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,33-2,28 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,69-1,68 (m, 3H), 1,24-1,17 (m, 6H), 1,00-0,94 (m, 6H).

Пример 189. (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат [I-189].



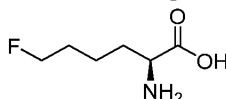
I-189

Методика была такой же, как использованная в примере 188.

Пример 189. (S)-метил-2-((S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4,4-диметилпентамидо)-4-метилпентаноат [I-189].

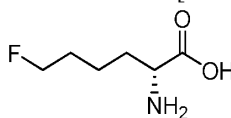
$^1H$ -ЯМР (500 МГц, MeOD- $d_4$ ): 4,52 (t, J=7,5 Гц, 1H), 4,02-3,99 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 1H), 1,95-1,91 (m, 1H), 1,78-1,67 (m, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 1,01-0,97 (m, 6H).

Пример 108. (S)-2-амино-6-фторгексановая кислота [I-108].



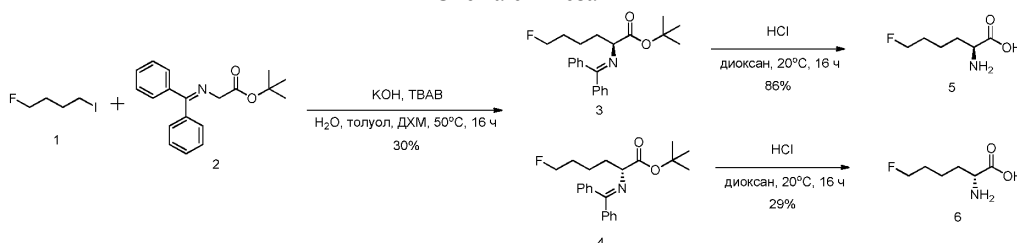
I-108

Пример 109. (R)-2-амино-6-фторгексановая кислота [I-109].



I-109

Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. трет-Бутил-2-(дифенилметиленамино)-6-фторгексаноат.

Смесь 1-фтор-4-иодбутана (2,0 г, 9,90 ммоль), трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)ацетата (2,43 г, 8,25 ммоль), ТВАВ (266 мг, 0,83 ммоль) и КОН (водн. 50%) (10 мл) в ДХМ (10 мл) и толуоле (25 мл) перемешивали в течение 16 ч при 50°C. Раствор очищали с помощью SGC (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/5) с получением трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-6-фторгексаноата (0,91 г, 2,47 ммоль, 30%) в виде бесцветного масла. MS ( $EI^+$ , m/z): 370,2 [ $M+H$ ] $^+$ .

Стадия 2. (S)-2-амино-6-фторгексановая кислота [I-108].

Раствор (S)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-6-фторгексаноата (360 мг, 0,97 ммоль) в диоксане (10 мл) и HCl (водн. 6M) перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Смесь экстрагировали простым эфиром и водой. Водный слой экстрагировали EA после доведения значения pH до 3-4. Органический слой концентрировали с получением (S)-2-амино-6-фторгексановой кислоты [I-108] в виде белого твердого вещества (125 мг, 0,84 ммоль, 86%). ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 150,3  $[M+H]^+$ ,

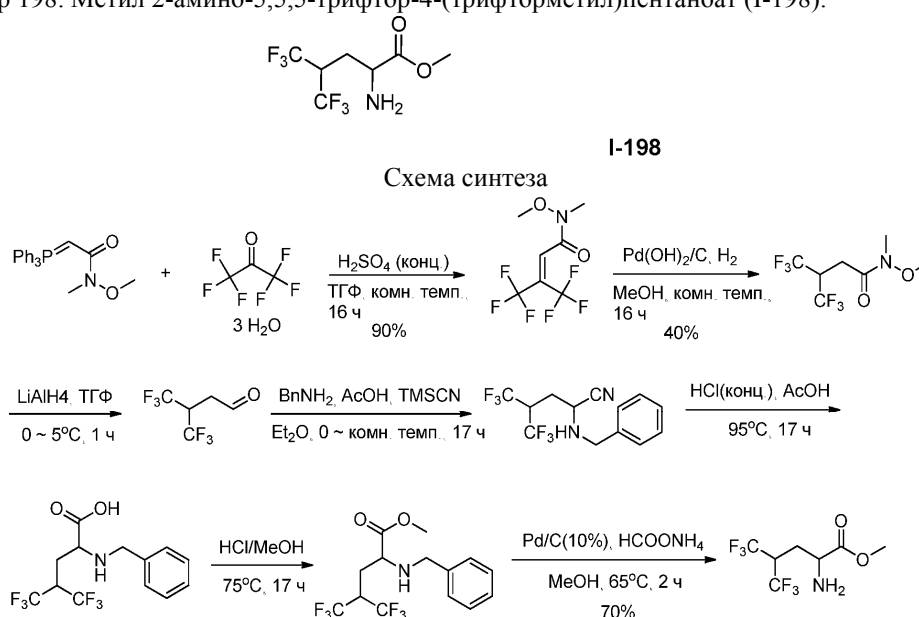
$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  4,469 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,351 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,950 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,904-1,820 (m, 2H), 1,690-1,588 (m, 2H), 1,456-1,388 (m, 2H).

Стадия 2. (R)-2-амино-6-фторгексановая кислота [I-109].

Раствор (R)-трет-бутил-2-(дифенилметиленамино)-6-фторгексаноата (300 мг, 0,81 ммоль) в диоксане (10 мл) и HCl (водн. 6M) перемешивали в течение 16 ч при комн. темп. Смесь экстрагировали простым эфиром и водой. Водный слой экстрагировали EA после доведения значения pH до 3-4. Органический слой очищали с помощью HPLC с получением (R)-2-амино-6-фторгексановой кислоты [I-109] в виде белого твердого вещества (35 мг, 0,23 ммоль, 29%). ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 150,2  $[M+H]^+$ ,

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  4,505 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,410 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 3,823 (t,  $J=6,0$  Гц, 1H), 1,906-1,827 (m, 2H), 1,722-1,639 (m, 2H), 1,485-1,399 (m, 2H).

Пример 198. Метил 2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноат (I-198).



Методики и характеристики.

Стадия 1. 4,4,4-Трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бут-2-енамид.

К перемешиваемому раствору гексафторацетон тригидрата (30 г, 136 ммоль) медленно добавляли  $H_2SO_4$  (100 мл, конц.) по каплям в течение 1 ч, и вводили газообразный гексафторацетон в раствор N-метокси-N-метил-2-(трифенилфосфоранилиден)ацетамида (10 г, 27,5 ммоль) в ТГФ (200 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавляли петролейный эфир (200 мл) и отфильтровывали белый осадок. Фильтрат концентрировали, остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=5/1-3/1) с получением 4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бут-2-енамида (6,2 г, 24,7 ммоль, 90%) в виде легкого масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 252,1  $[M+H]^+$ .

$^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  7,15 (s, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,26 (s, 3H).

Стадия 2. 4,4,4-Трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бутанамид.

Смесь 4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бут-2-енамида (4,5 г, 17,9 ммоль),  $Pd(OH)_2/C$  (620 мг) в MeOH (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 16 ч. Затем фильтровали и концентрировали с получением 4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бутанамида (1,8 г, 7,1 ммоль, 40%) в виде легкого масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 254,1  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. 4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаналь.

К раствору 4,4,4-трифтор-N-метокси-N-метил-3-(трифторметил)бутанамида (1,8 г, 7,1 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли по каплям  $LiAlH_4$  (8,5 мл, 8,5 ммоль) в ледяной бане, по прошествии 1 ч смесь тушили добавлением раствора лимонной кислоты (100 мл), раствор экстрагировали  $Et_2O$  (100 мл  $\times 2$ ), органическую фазу промывали рассолом (100 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ) и использовали раствор для проведения следующей стадии.

Стадия 4. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаннитрил.

К полученному выше раствору 4,4,4-трифтор-3-(трифторметил)бутаналь в  $Et_2O$  (200 мл) добавляли



бензиламин (2 мл), АсОН (2 мл) и затем TMSCN (2 мл) в ледяной бане, раствор перемешивали при 0°C - комн. темп. в течение 17 ч и затем разбавляли EtOAc (100 мл). Раствор промывали H<sub>2</sub>O (100 мл × 2) и затем концентрировали с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаннитрила (2,1 г, неочищенный) в виде коричневой жидкости. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 311,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 5. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановая кислота.

Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаннитрила (2,1 г, неочищенный) в конц. HCl (50 мл) и АсОН (10 мл) нагревали до 100°C в течение 40 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя, доводили значение pH до 12 добавлением 1M раствора NaOH, экстрагировали PE (100 мл), значение pH водной фазы доводили до 5-6 добавлением 6M HCl, образовывалось белое твердое вещество, его отфильтровывали и фильтровальный осадок промывали водой (50 мл), сушили в вакууме с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (1,0 г, 3,0 ммоль, 42%, 3 стадии) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 272,0.

Стадия 6. Метил-2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноат.

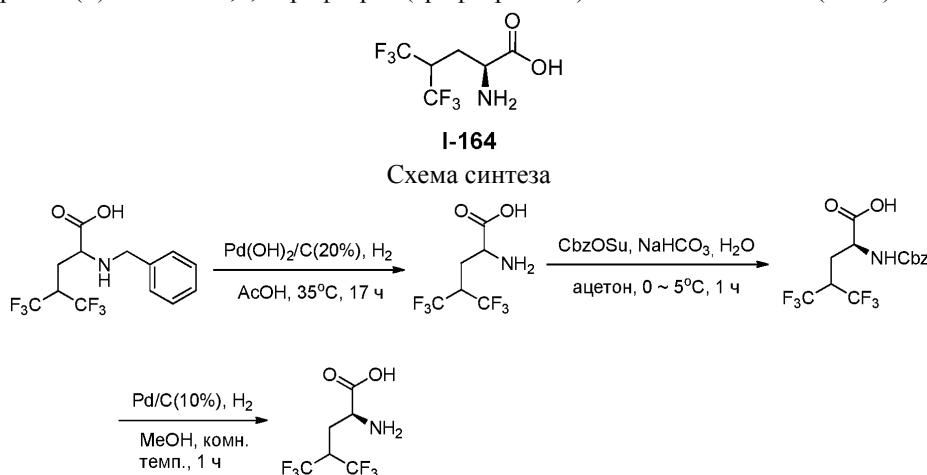
Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (800 мг, 2,4 ммоль) в HCl/MeOH (50 мл, 2M) нагревали до 75°C в течение 17 ч. Раствор концентрировали и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мм, подвижная фаза: А: 0,1% TFA; В: АСN) с получением метил 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноата (120 мг, 0,35 ммоль, 15%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 344,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 7. Метил-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноат трифторуксусная кислота.

Смесь метил-2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноата (100 мг, 0,30 ммоль), HCOONH<sub>4</sub> (92 мг, 1,5 ммоль) и Pd/C (10%, 20 мг) в MeOH (10 мл) нагревали до 65°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением метил-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентаноата трифторуксусной кислоты (76 мг, 0,21 ммоль, 70%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 254,1 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 4,26 (dd, J=7,5 Гц, J=6,0 Гц, 1H), 3,91 (m, 4H), 2,49 (dd, J=8,5 Гц, J=5,0 Гц, 1H), 2,33-2,37 (m, 1H).

Пример 164. (S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановая кислота (I-164).



Методики и характеристики.

Стадия 1. 2-Амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановая кислота.

Раствор 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (480 мг, 1,46 ммоль) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%, 100 мг) в АсОН (15 мл) перемешивали при 35°C в течение 17 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (460 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 240,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановая кислота.

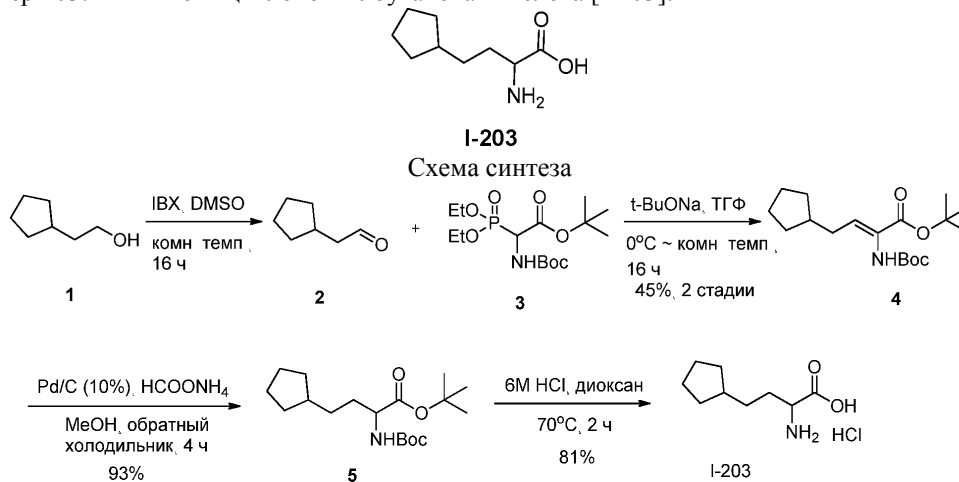
К раствору 2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (460 мг, неочищенная) и NaHCO<sub>3</sub> (368 мг, 4,38 ммоль) в ацетоне (30 мл) и H<sub>2</sub>O (30 мл) добавляли CbzOSu (727 мг, 2,92 ммоль) в ледяной бане. По прошествии 17 ч значение pH реакционной смеси доводили до 3-4 добавлением 1M раствора HCl и раствор экстрагировали EtOAc (50 мл × 2), промывали рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме, неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле и затем препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка, СС4 4,6\*250мм 5 мкм; растворитель, MeOH (0,2% метанол-аммиак)] с получением (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (27 мг, 0,072 ммоль, 5%, 2 стадии) и (R)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (22 мг, 0,059 ммоль, 4%, 2 стадии) в виде двух бесцветных масел. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 396,0 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадия 3. (S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановая кислота.

Смесь (S)-2-(бензилоксикарбониламино)-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты (27 мг, 0,072 ммоль) и Pd/C (10%, 5 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Раствор фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением (S)-2-амино-5,5,5-трифтор-4-(трифторметил)пентановой кислоты [I-164] (8,5 мг, 0,036 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. MS (EГ<sup>+</sup>, m/z): 240,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O) δ 3,74-3,80 (m, 2H), 2,88-2,31 (m, 1H), 1,91-2,20 (m, 1H).

Пример 203. 2-Амино-4-циклопентилбутановая кислота [I-203].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 2-Циклопентилацетальдегид.

К раствору 3-циклопентилпропан-1-ола (2,0 г, 17,5 ммоль) в ДМСО (40 мл) добавляли IBX (7,35 г, 26,3 ммоль) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (100 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 3) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и раствор использовали для проведения следующей стадии.

Стадия 2. (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбут-2-еноат.

К раствору реагента Виттига (2,5 г, 6,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли NaOt-Bu (785 мг, 8,2 ммоль) в ледяной бане. По прошествии 1 ч добавляли полученный выше раствор 2-циклопентилацетальдегида в Et<sub>2</sub>O (200 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EA (100 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир =1/20) с получением (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбут-2-еноата (1,0 г, 3,1 ммоль, 45%, 2 стадии) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 326,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. трет-Бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбутаноат.

Смесь (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбут-2-еноата (240 мг, 0,74 ммоль) HCOONH<sub>4</sub> (233 мг, 3,7 ммоль) и Pd/C (10%, 30 мг) в MeOH (15 мл) нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 4 ч.

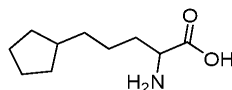
Смесь фильтровали и концентрировали, разбавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл), промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбутаноата (224 мг, 0,69 ммоль, 93%) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 328,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 2-Амино-4-циклопентилбутановая кислота.

Раствор трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-4-циклопентилбутаноата (224 мг, 0,69 ммоль) в 6M HCl (20 мл) и диоксане (10 мл) нагревали до 70°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали Et<sub>2</sub>O (20 мл × 2) и фильтрат концентрировали до сухости с получением 2-амино-4-циклопентилбутановой кислоты (114,9 мг, 0,52 ммоль, 81%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EГ<sup>+</sup>, m/z): 172,3 [M+H]<sup>+</sup>.

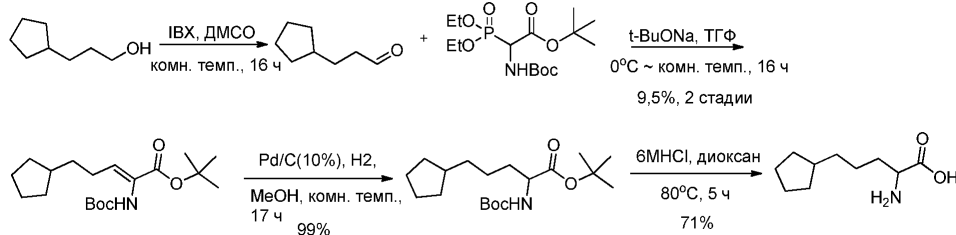
<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 3,91 (t, J=6,0 Гц, 1H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,66-1,72 (m, 3H), 1,28-1,52 (m, 6H), 1,00-1,01 (m, 2H).

Пример 202. 2-Амино-5-циклопентилпентановая кислота [I-202].



**I-202**

## Схема синтеза



Методики и характеристики.

Стадия 1. 3-Циклопентилпропаналь.

К раствору 3-циклопентилпропан-1-ола (1,0 г, 7,8 ммоль) в ДМСО (20 мл) добавляли IBX (3,28 г, 11,7 ммоль) в ледяной бане. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали Et<sub>2</sub>O (60 мл × 2), органическую фазу промывали водой (100 мл × 3) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и раствор использовали для проведения следующей стадии.

Стадия 2. (Е)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпент-2-еноат.

К раствору реагента Виттига (500 мг, 1,36 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaOt-Bu (157 мг, 1,63 ммоль) в ледяной бане. По прошествии 1 ч добавляли полученный выше раствор 3-циклопентилпропанала в Et<sub>2</sub>O (100 мл). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл), органическую фазу промывали водой (100 мл × 2) и рассолом (100 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/20) с получением (Е)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпент-2-еноата (250 мг, 0,74 ммоль, 9,5%, 2 стадии) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 340,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 3. трет-Бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпентаноат.

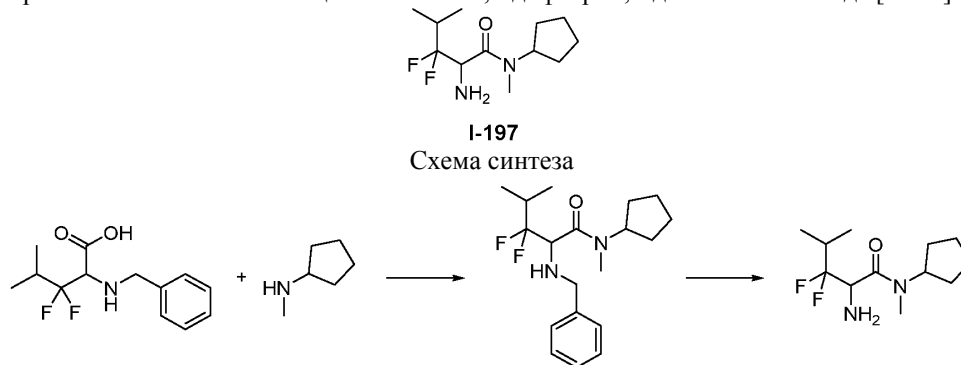
Смесь 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпент-2-еноата (250 мг, 0,74 ммоль) и Pd/C (10%, 30 мг) в MeOH (15 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпентаноата (250 мг, 0,73 ммоль, 99%) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 342,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 4. 2-Амино-5-циклопентилпентановая кислота.

Раствор 2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-циклопентилпентаноата (250 мг, 0,73 ммоль) в 6M HCl (20 мл) и диоксане (10 мл) нагревали до 80°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали Et<sub>2</sub>O (20 мл × 2), фильтрат концентрировали до сухости с получением 2-амино-5-циклопентилпентановой кислоты (115 мг, 0,52 ммоль, 71%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 186,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 3,84 (t, J=6,0 Гц, 1H), 1,79-1,84 (m, 2H), 1,61-1,67 (m, 3H), 1,25-1,49 (m, 8H), 0,95-0,99 (m, 2H).

Пример 197. Синтез 2-амино-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамида [I-197].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 2-(Бензиламино)-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамид.

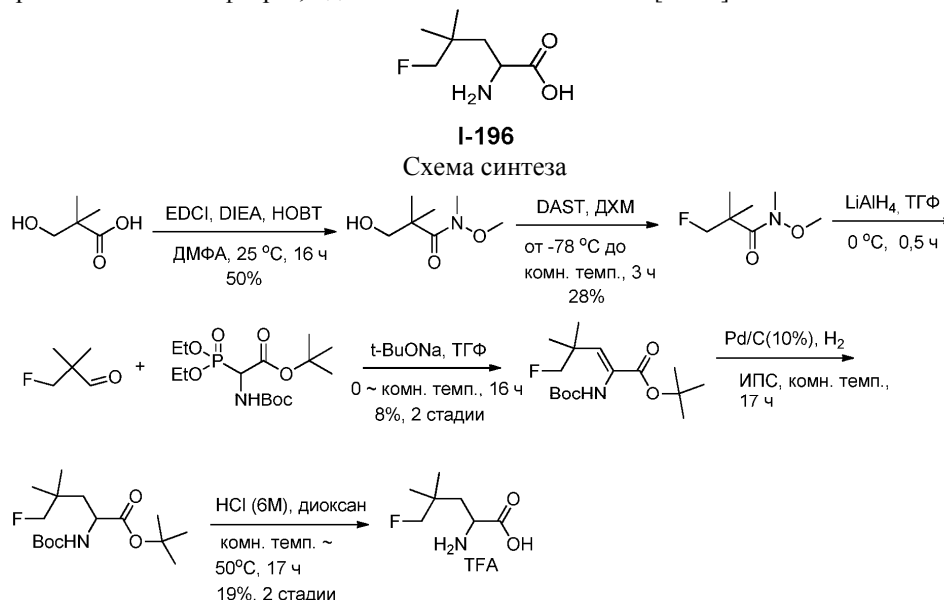
Смесь 2-(бензиламино)-3,3-дифтор-4-метилпентановой кислоты (80 мг, 0,31 ммоль), N-метилциклопентанамина (62 мг, 0,62 ммоль), HATU (141 мг, 0,37 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (94 мг, 0,93) в ДМФА (2 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм подвижная фаза: А: 0,1% TFA; В: ACN) с получением 2-(бензиламино)-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамида (45 мг, 0,13 ммоль, 43%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС (EI<sup>+</sup>, m/z): 339,0.

Стадия 2. 2-Амино-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамид.

Смесь 2-(бензиламино)-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамида (45 мг, 0,13 ммоль),  $\text{HCOONH}_4$  (41 мг, 0,65 ммоль) и Pd/C (10%, 10 мг) в MeOH (5 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-N-циклопентил-3,3-дифтор-N,4-диметилпентамида (16,3 мг, 0,066 ммоль, 49%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 249,2.

$^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  5,26 (dd, J=15,5 Гц, J=6,0 Гц, 0,5H), 5,08 (dd, J=16,5 Гц, J=5,0 Гц, 1H), 4,28-4,31 (m, 0,5H), 2,97 (d, J=48,5 Гц, 3H), 2,38 (m, 1H), 1,65-1,99 (m, 8H), 11,16 (dt, J=6,5 Гц, J=3,0 Гц, 6H).

Пример 196. 2-Амино-5-фтор-4,4-диметилпентановая кислота [I-196].



Методики и характеристики.

Стадия 1. 3-Гидрокси-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид.

Смесь 3-гидрокси-2,2-диметилпропановой кислоты (10 г, 84,7 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (16,4 г, 101,7 ммоль), EDCI (24,4 г, 127,1 ммоль), HOBT (17,2 г, 127,1 ммоль) и DIPEA (28 мл, 169,5 ммоль) в DMF (200 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (200 мл  $\times$  3) и водой (100 мл), объединяли органические слои и промывали их 1N HCl (30 мл  $\times$  2), 1N  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл  $\times$  2) и рассолом (50 мл), сушили, концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир=1/2) с получением 3-гидрокси-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид (6,9 г, 50%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 162,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 2. 3-Фтор-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид.

К смеси 3-гидрокси-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид (4,5 г, 27,9 ммоль) в ДХМ (40 мл), охлажденной до -78°C, по каплям добавляли DAST (7,4 мл, 55,9 ммоль). Затем перемешивали при комн. темп. в течение 1-2 ч, вновь охлаждали до -78°C, по каплям добавляли DAST (4 мл, 27,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до -78°C, медленно добавляли насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл), добавляли ДХМ (50 мл), отделяли органический слой, промывали насыщ. раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (30 мл), рассолом (30 мл  $\times$  2), сушили, концентрировали с получением остатка, который очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/4) с получением 3-фтор-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид (1,9 г, 28%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): 164,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Стадия 3. 3-Фтор-2,2-диметилпропаналь.

К смеси 3-фтор-N-метокси-N,2,2-триметилпропанамид (1,0 г, 61,3 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (6,1 мл, 61,3 ммоль, 1M в ТГФ). Затем перемешивали при этой температуре в течение 0,5-1 ч. Медленно добавляли насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл), экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (20 мл  $\times$  3), промывали водой (15 мл  $\times$  2) и рассолом (15 мл), сушили и непосредственно использовали на следующей стадии. ЭСИ-МС ( $\text{EI}^+$ , m/z): МС не проводили.

Стадия 4. (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпент-2-еноат.

Смесь 3-фтор-2,2-диметилпропаналь (приблизительно 630 мг, 6,1 ммоль, раствор  $\text{Et}_2\text{O}$ , полученный на предыдущей стадии), трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-диэтоксифосфорилацетата (2,25 г, 6,1 ммоль) и t-BuONa (1,2 г, 12,3 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Добавляли насыщ. раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл), экстрагировали EA (30 мл  $\times$  3), объединяли органические слои, промывали водой (15 мл) и рассолом (15 мл), сушили, концентрировали с получением остатка, ко-

торый очищали с помощью хроматографии (силикагель, петролейный эфир и ДХМ) с получением (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпент-2-еноата (190 мг, 0,60 ммоль, 8%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 206 [M-111]<sup>+</sup>.

Стадия 5. трет-Бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпентаноат.

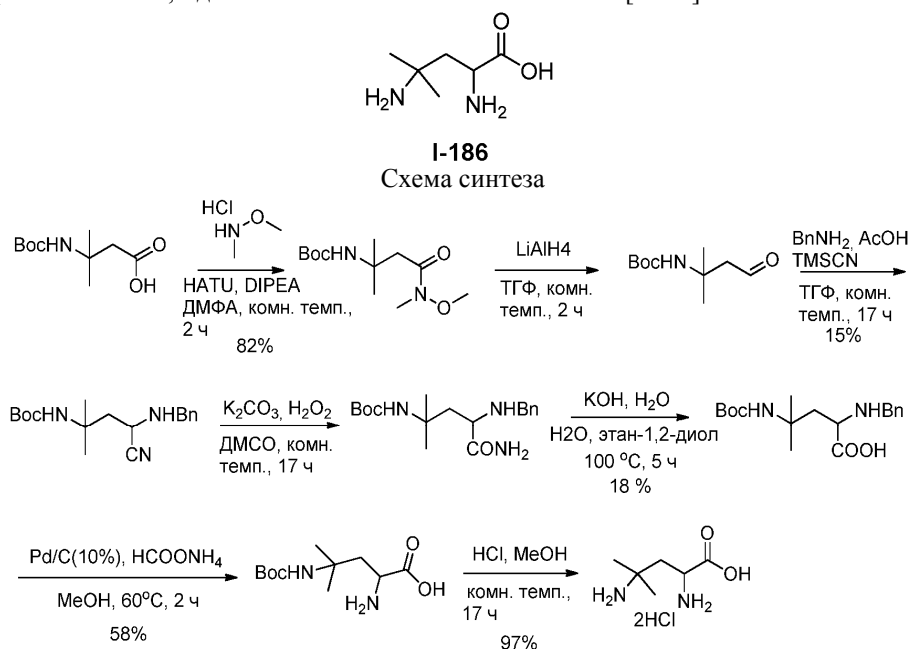
Смесь (Z)-трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпент-2-еноата (190 мг, 0,60 ммоль) и Pd/C (10%, 30 мг) в ИПС (15 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпентаноата (200 мг, неочищенный) в виде бесцветной жидкости. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 342,2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Стадия 6. 2-Амино-5-фтор-4,4-диметилпентановая кислота трифторуксусная кислота.

Раствор трет-бутил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-5-фтор-4,4-диметилпентаноата (200 мг, неочищенный) в 6M HCl (20 мл) и диоксане (10 мл) нагревали до 50°C в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (30 мл), экстрагировали Et<sub>2</sub>O (20 мл × 2), и фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-5-циклопентилпентановой кислоты трифторуксусной кислоты (31,7 мг, 0,11 ммоль, 19%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 164,2 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 4,16 (d, J=47,5 Гц, 1H), 3,97 (t, J=5,5 Гц, 1H), 2,03 (dd, J=15,5 Гц, J=5,5 Гц, 1H), 1,71 (dd, J=15,5 Гц, J=6,0 Гц, 1H), 0,91 (dd, J=15,0 Гц, J=2,0 Гц, 6H).

Пример 186. Синтез 2,4-диамино-4-метилпентановая кислота [I-186].



Методики и характеристики.

Стадия 1. трет-Бутил-4-(метокси(метил)амино)-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамат.

К раствору 3-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (1 г, 4,61 ммоль), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (536 мг, 5,53 ммоль), HATU (2,26 г, 5,99 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли DIPEA (1,49 г, 11,53 ммоль). Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли рассолом (100 мл), экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Затем органические слои объединяли, концентрировали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/3) с получением трет-бутил-4-(метокси(метил)амино)-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамата (1,0 г, 3,8 ммоль, 82%) в виде бесцветного масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ , m/z): 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Стадия 2. трет-Бутил-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамат.

Раствор трет-бутил-4-(метокси(метил)амино)-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамат (3,8 г, 14,6 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (16 мл, 1M в ТГФ) при комн. темп. Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, тушили добавлением Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O, фильтровали и промывали ТГФ с получением трет-бутил-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамата в виде желтого раствора (приблизительно 14 ммоль в 110 мл ТГФ). MS ( $EI^+$ , m/z): 146,3 [M+H-56]<sup>+</sup>.

Стадия 3. трет-Бутил-4-(бензиламино)-4-циано-2-метилбутан-2-илкарбамат.

Раствор трет-бутил-2-метил-4-оксобутан-2-илкарбамата (неочищенный, приблизительно 14 ммоль в 110 мл ТГФ) добавляли BnNH<sub>2</sub> (2,2 мл) и AcOH (2,2 мл). Раствор перемешивали при комн. темп. в течение 10 мин. Добавляли TMSCN (2,2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали с помощью хроматографии (силикагель, этилацетат/петролейный эфир = 1/4) с получением трет-бутил-4-(бензиламино)-4-циано-2-метилбутан-2-

илкарбамата (670 мг, 2,11 ммоль, 15%) в виде желтой пасты. MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 318,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. трет-Бутил-5-амино-4-(бензиламино)-2-метил-5-оксопентан-2-илкарбамат.

Смесь трет-бутил-4-(бензиламино)-4-циано-2-метилбутан-2-илкарбамата (640 мг, 2,00 ммоль),  $K_2CO_3$  (550 мг, 3,98 ммоль) в ДМСО (16 мл) добавляли 30%  $H_2O_2$  (0,64 мл, 5,67 ммоль) и перемешивали в течение 17 ч при комн. темп. Затем реакционную смесь разбавляли  $H_2O$  (200 мл), экстрагировали EtOAc (100 мл  $\times$  2). Объединенные органические слои концентрировали с получением 2-(бензиламино)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (неочищенная, 890 мг) в виде желтой пасты. MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 336,0  $[M+H]^+$ .

Стадия 5. 2-(Бензиламино)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановая кислота.

Смесь трет-бутил-5-амино-4-(бензиламино)-2-метил-5-оксопентан-2-илкарбамата (неочищенный, 890 мг, приблизительно 2,0 ммоль), KOH (406 мг, 7,25 ммоль) в этан-1,2-диоле (9 мл) и  $H_2O$  (9 мл) перемешивали в течение 5 ч при 100°C. Затем реакционную смесь разбавляли рассолом (200 мл), экстрагировали ТГФ/EA=2:1 (90 мл  $\times$  5), объединяли органические слои, концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой ВЭЖХ (Boston C18 21\*250 мм 10 мкм, подвижная фаза: А: 0,1% трифторуксусная кислота; В: ацетонитрил) с получением 2-(бензиламино)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (120 мг, 0,36 ммоль, 18%) в виде белого твердого вещества. MS ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 337,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 6. 2-Амино-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановая кислота.

Смесь 2-(бензиламино)-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (140 мг, 0,42 ммоль),  $HCOONH_4$  (132 мг, 2,1 ммоль) и Pd/C (10%, 20 мг) в MeOH (15 мл) нагревали до 60°C в течение 1 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением 2-амино-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль, 58%) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 247,2.

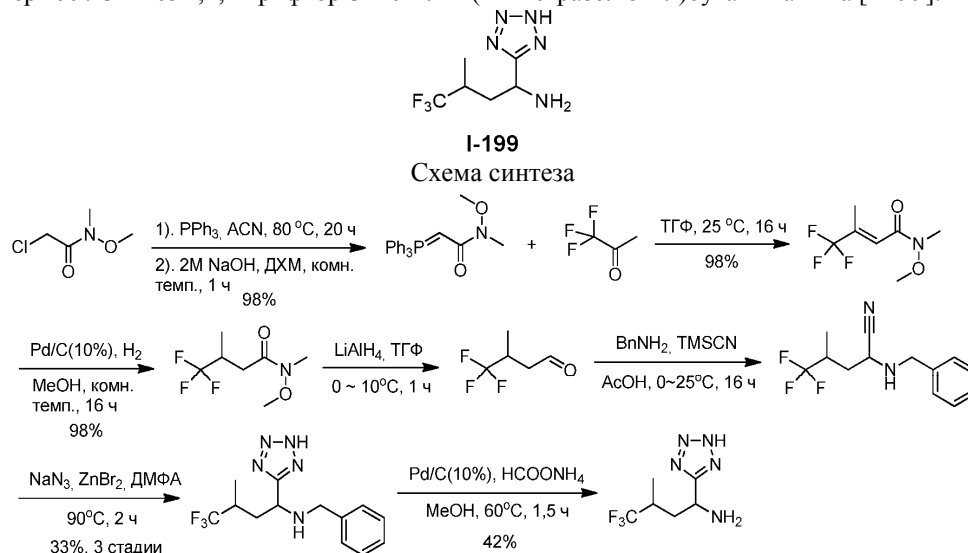
Стадия 7. 2,4-Диамино-4-метилпентановая кислота.

Раствор 2-амино-4-(трет-бутоксикарбониламино)-4-метилпентановой кислоты (60 мг, 0,24 ммоль) в 6M HCl (10 мл) и диоксане (0 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Раствор концентрировали в вакууме с получением 2,4-диамино-4-метилпентановой кислоты (51,8 мг, 0,236 ммоль, 97%) в виде белого твердого вещества.

ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 147,1.

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_2O$ )  $\delta$  4,04 (dd,  $J=9,5$  Гц,  $J=3,5$  Гц, 1H), 2,32 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=9,5$  Гц, 1H), 1,94 (dd,  $J=15,0$  Гц,  $J=3,0$  Гц, 1H), 1,38 (dd,  $J=9,5$  Гц,  $J=5,0$  Гц, 6H).

Пример 199. Синтез 4,4,4-трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амина [I-199].



Методики и характеристики.

Стадия 1. N-метокси-N-метил-2-(трифенил- $\lambda$ ,5-фосфанилиден)ацетамид.

Смесь 2-хлор-N-метокси-N-метилацетамида (13,7 г, 0,1 моль) и трифенилфосфана (26,2 г, 0,1 моль) в ацетонитриле (200 мл) нагревали до 80°C и выдерживали в течение 20 ч. Смесь охлаждали и концентрировали для удаления растворителя при температуре ниже 40°C. Остаток растворяли в дихлорметане (200 мл) и затем в 2N KOH (100 мл). Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Органический слой промывали рассолом (200 мл  $\times$  3), сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением N-метокси-N-метил-2-(трифенил- $\lambda$ ,5-фосфанилиден)ацетамида (36 г, 0,1 моль, 98%) в виде желтого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 364,4  $[M+H]^+$ .

Стадия 2. (E)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N,3-диметилбут-2-енамид.

Смесь N-метокси-N-метил-2-(трифенил- $\lambda$ ,5-фосфанилиден)ацетамида (36,3 г, 0,1 моль) и 1,1,1-

трифторпропан-2-она (22,4 г, 0,2 моль) в тетрагидрофуране (500 мл) нагревали до 20°C и выдерживали в течение 20 ч. Смесь охлаждали и концентрировали для удаления растворителя при температуре ниже 40°C в вакууме. Остаток очищали элюированием на колонке с силикагелем (200 г, 200-300 меш, УФ 254 нм), этилацетатом в петролейном эфире от 0 до 25% с получением (Е)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N,3-диметилбут-2-енамида (19,5 г, 0,1 моль, 98%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 198,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 3. 4,4,4-Трифтор-N-метокси-N,3-диметилбутанамид.

Смесь (Е)-4,4,4-трифтор-N-метокси-N,3-диметилбут-2-енамида (2 г, 0,01 моль) и Pd/C (10%, 200 мг) в ТГФ (50 мл) перемешивали при 26°C в течение 18 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме до сухости с получением 4,4,4-трифтор-N-метокси-N,3-диметилбутанамида (2 г, 0,01 моль, 98%) в виде желтого масла. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 200,2  $[M+H]^+$ .

Стадия 4. 4,4,4-Трифтор-3-метилбутаналь.

К раствору 4,4,4-трифтор-N-метокси-N,3-диметилбутанамида (2 г, 0,01 моль) в 40 мл ТГФ добавляли  $LiAlH_4$  (0,4 г, 0,01 моль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь тушили водой и затем трет-бутилметиловым эфиром (30 мл × 2). Органический слой промывали рассолом (50 мл × 3), сушили над  $Na_2SO_4$  и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 4,4,4-трифтор-3-метилбутанала (1,4 г, неочищенный) в виде бесцветного раствора, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Стадия 5. 2-(Бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаннитрил.

К раствору полученного выше 4,4,4-трифтор-3-метилбутанала в трет-бутилметилом эфире (100 мл) добавляли бензиламин (1,5 мл),  $AcOH$  (1,0 мл) и затем  $TMSCN$  (1,5 мл) в ледяной бане. Смесь нагревали 20°C и перемешивали в течение ночи. Раствор разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл). Органическую фазу промывали водой (30 мл × 2) и рассолом (50 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаннитрила (2,6 г, неочищенный) в виде коричневого масла, которое использовали для проведения следующей стадии. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 257,3  $[M+H]^+$ .

Стадия 6. N-бензил-4,4,4-трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амин.

К раствору 2-(бензиламино)-5,5,5-трифтор-4-метилпентаннитрила (0,3 г, неочищенный) в ДМФА (10 мл) добавляли  $NH_4Cl$  (0,15 г, 0,003 моль) и  $NaN_3$  (0,21 г, 0,003 моль), нагревали до 95°C в течение 18 ч. Раствор охлаждали до 15°C и экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл), органическую фазу промывали водой (20 мл × 2) и рассолом (20 мл), сушили ( $Na_2SO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-бензил-4,4,4-трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амина (0,1 г, 0,5 ммоль, 33% для 3 стадий) в виде белого твердого вещества. ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 300,3  $[M+H]^+$ .

4,4,4-Трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амин трифторуксусная кислота.

К раствору N-бензил-4,4,4-трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амина (160 мг, 0,54 ммоль) в  $MeOH$  (15 мл) добавляли  $HCOONH_4$  (0,17 г, 2,7 ммоль) и Pd/C (30 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле с получением 4,4,4-трифтор-3-метил-1-(2Н-тетразол-5-ил)бутан-1-амина трифторуксусной кислоты (72,8 мг, 0,23 ммоль, 42%) в виде белого твердого вещества; ЭСИ-МС ( $EI^+$ ,  $m/z$ ): 210,2  $[M+H]^+$ ;

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  4,67-4,93 (m, 1H), 2,31 - 2,41 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 2H), 0,99 (dd, J=16,8, J=6,4 Гц, 6H).

Пример 210. Вестерн-блоттинг.

В этом скрининговом исследовании измеряли активность исследуемого соединения *in vitro* в отношении комплексов GATOR2/сестрин-2, очищенных иммунопреципитацией FLAG-WDR24, стабильно экспрессируемого из клеток НЕК-293Т. Клетки НЕК-293Т (293Ts) конструировали для стабильной экспрессии FLAG-WDR24, меченого по N-концу, посредством трансдукции с помощью лентивируса. Лентивирусы получали котрансфекцией лентивирусного вектора переноса rLJM60 с плазмидой оболочки AVPR и упаковочной плазмидой CMV VSV-G в клетки НЕК-293Т, используя реагент для трансфекции XTremeGene 9 (Roche Diagnostics). По прошествии 24 ч после трансфекции среду заменяли на среду Игла, модифицированную Дульбекко (DMEM) с добавкой 30% инактивированной фетальной сыворотки. Содержащие вирус супернатанты собирали по прошествии 48 и 72 ч после трансфекции и пропускали через 0,45 мкм фильтр для устранения клеток. Целевые клетки в 6-луночных планшетах для культивирования тканей инфицировали в среде, содержащей 8 мкг/мл полибрена, и проводили инфицирование при вращении в центрифуге при 2200 об/мин в течение 1 ч. По прошествии 24 ч после инфицирования вирус удаляли и выбирали клетки подходящим антибиотиком. Затем клетки выращивали в DMEM с добавками 10% фетальной бычьей сыворотки и антибиотиков.

Для скрининга соединений-миметиков лейцина 2000000 клеток 293Т, экспрессирующих FLAG-WDR24, высевали на планшет для культивирования тканей размером 10 см. По прошествии 72 ч клетки помещали в стандартную среду RPMI, не содержащую аминокислот и имеющую добавки 5 mM глюкозы (-AA RPMI, US Biological Life Sciences) на 1 ч, затем лизировали в лизирующем буфере (40 mM HEPES, 1% Triton, 10 mM  $\beta$ -глицерофосфата натрия, 10 mM пиррофосфата натрия, 2,5 mM  $MgCl_2$  и ингибиторы

протеазы). Для выделения комплекса FLAG-WDR24/эндогенный-сестрин-2 неочищенный лизат (эквивалентный 2-4 мг общего белка), занимавший объем 1 мл, подвергали иммунопреципитации с помощью 30 мкл смолы для удаления flag (SIGMA) в течение 2 ч при 4°C, дважды промывали в холодном лизирующем буфере с добавкой 0,5M NaCl и ресуспендировали в 1 мл холодного цитозольного буфера (40 mM HEPES с pH 7,4, 140 mM KCl, 10 mM NaCl, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, 0,1% TritonX-100). Исследуемые соединения или контроли (отфильтрованный полученный раствор или лейцин) затем в различных концентрациях добавляли к каждому подвергнутому иммунопреципитации образцу и инкубировали с ротацией при 4°C в течение 60 мин. По прошествии периода инкубации образцы центрифугировали для осаждения комплекса FLAG-WDR24/эндогенный-сестрин-2, связанного со смолой для удаления flag, супернатант полностью удаляли и ресуспендировали смолу в буфере для образцов для проведения SDS-PAGE, и кипятили в течение 5 мин. Затем на образцах проводили SDS-PAGE и вестерн-блоттинг с антителами к FLAG (SIGMA) и к сестрину-2 (Cell Signaling Technology), как описано в источнике L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014). Полученные иммуноблоты сканировали и количественно оценивали интенсивности полос, соответствующих сестрину-2 и FLAG-WDR24, используя систему для визуализации LI-COR®. Для определения количества связанного с GATOR2 сестрина-2 для каждого из условий, интенсивность полосы сестрина-2 нормализовали к интенсивности полосы FLAG-WDR24. Для каждой партии тестируемых соединений также осуществляли отрицательный контроль (полученный раствор фильтровали) и положительный контроль (лейцин, 25 мкМ, SIGMA). Уменьшение эндогенного сестрина-2, связанного с FLAG-WDR24 под воздействием лейцина, нормализовали, чтобы оно представляло 100% активность. Соединения оценивали дважды, количественно определяли активность каждого соединения как процентную долю активности лейцина и усредняли. В результате повторных попыток в исследовании получили среднеквадратическое отклонение средней активности лейцина по сравнению с водой в 20%; следовательно, исследуемые соединения, сокращавшие количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на 40% в концентрации 25 мкМ при двойном измерении считали статистически значимыми и расценивали их как миметики лейцина. Некоторые соединения повышали количество сестрина-2, связанного с FLAG-WDR24. Соединения, повышавшие количество сестрина-2, связанного с GATOR2, более чем на 40% (представленные как менее -40% от активности лейцина), расценивали как антагонисты лейцина.

Пример 211. Способ определения соединений, имитирующих или противодействующих активности лейцина в отношении сестрина-2 и взаимодействия сестрина-2/GATOR2.

Введение.

Сестрин-1 и сестрин-2 взаимодействуют с GATOR2 через компоненты GATOR2, WDR24 и Seh1L при недостаточных уровнях лейцина. В условиях достаточного содержания лейцина он непосредственно связывает сестрин-2, вызывая отделение сестрина-2 от GATOR2. Целью следующих способов было идентифицировать соединения, имитирующие действие лейцина в отношении связывания с сестрином-2 и разрушения сестрина-2/GATOR2. Кроме того, в способах идентифицированы соединения, противодействующие связыванию лейцина с сестрином-2 и препятствующие отделению сестрина-2 от GATOR2 в ответ на лейцин.

Способ 1 (In vitro исследование межбелкового взаимодействия (PPI)).

В этом скрининговом исследовании измеряли активность соединения in vitro в отношении комплексов GATOR2/сестрин-2, очищенных иммунопреципитацией Flag-WDR24, стабильно экспрессируемого из клеток HEK-293T. Клетки HEK-293T (293Ts) конструировали для стабильной экспрессии Flag-WDR24, меченого по N-концу, посредством трансдукции с помощью лентивируса. Лентивирусы получали котрансфекцией лентивирусного вектора переноса pLJM60 с плазмидой оболочки AVPR и упаковочной плазмидой CMV VSV-G в клетки HEK-293T, используя реагент для трансфекции XTremeGene 9. По прошествии 24 ч после трансфекции среду заменяли на среду Игла, модифицированную Дульбекко (DMEM) с добавкой 30% инактивированной фетальной сыворотки. Содержащие вирус супернатанты собирали по прошествии 48 и 72 ч после трансфекции и пропускали через 0,45 мкм фильтр для устранения клеток. Целевые клетки в 6-луночных планшетах для культивирования тканей инфицировали в среде, содержащей 8 мкг/мл полибрена, и проводили инфицирование при вращении в центрифуге при 2200 об/мин в течение 1 ч. По прошествии 24 ч после инфицирования вирус удаляли и выбирали клетки подходящим антибиотиком. Затем клетки выращивали в DMEM с добавками 10% фетальной бычьей сыворотки и антибиотиков.

Для скрининга соединений-миметиков лейцина 2000000 клеток 293T, экспрессирующих Flag-WDR24, высевали в планшет для культивирования тканей размером 10 см. По прошествии 72 ч клетки помещали в стандартную среду RPMI, не содержащую аминокислот и имеющую добавки 5 mM глюкозы (-AA RPMI, USBiological Life Sciences) на 1 ч, затем лизировали в лизирующем буфере (40 mM HEPES, 1% Triton, 10 mM бета-глицерофосфата натрия, 10 mM пиродифосфата натрия, 2,5 mM MgCl<sub>2</sub> и ингибиторы протеазы). Комплекс Flag-WDR24/эндогенный-сестрин-2 выделяли следующим образом: неочищенный лизат (эквивалентный 2-4 мг общего белка), занимавший объем 1 мл, подвергали иммунопреципитации (IP) с помощью 30 мкл смолы для удаления flag (SIGMA) в течение 2 ч при 4°C, дважды промывали в холодном лизирующем буфере с добавкой 0,5M NaCl и ресуспендировали в 1 мл холодного цитозольно-



го буфера (40 мМ HEPES с pH 7,4, 140 мМ KCl, 10 мМ NaCl, 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 0,1% TritonX-100). Затем соединения в заданной концентрации 25 мкМ добавляли к каждому образцу и инкубировали с ротацией при 4°C в течение 30 мин. По прошествии периода инкубации образцы центрифугировали для осаждения комплекса Flag-WDR24/эндогенный-сестрина-2, связанного со смолой для удаления flag, супернатант полностью удаляли и ресуспендировали смолу в буфере для образцов для проведения электрофореза (SDS-PAGE) в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия, кипятили в течение 5 мин. Затем на образцах проводили SDS-PAGE и вестерн-блоттинг с антителами к Flag (SIGMA) и к сестрину-2 (Cell Signaling Technology), как описано в источнике L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014). Полученные иммуноблоты сканировали и количественно оценивали интенсивности полос, соответствующих сестрину-2 и Flag-WDR24, используя систему для визуализации LI-COR®. Для определения количества связанного с GATOR2 сестрина-2 для каждого из условий интенсивность полосы сестрина-2 нормализовали к интенсивности полосы Flag-WDR24. Для каждой партии тестируемых соединений также осуществляли отрицательный контроль (вода) и положительный контроль (лейцин, 25 мкМ, SIGMA)). Уменьшение эндогенного сестрина-2, связанного с Flag-WDR24, под воздействием лейцина нормализовали, чтобы оно представляло 100% активность. Соединения оценивали дважды, количественно определяли активность каждого соединения как процентную долю активности лейцина и усредняли. В табл. 3 представлены количественные данные для исследованных соединений. В результате повторных попыток в исследовании получили среднеквадратическое отклонение средней активности лейцина по сравнению с водой в 20%; следовательно, соединения, где оба измеренных образца сокращали количество сестрина-2, связанного с GATOR2, по меньшей мере на 40% в концентрации 25 мкМ, считали статистически значимыми и расценивали их как миметики лейцина. Некоторые соединения повышали количество сестрина-2, связанного с Flag-WDR24 (в табл. 3 представлены как отрицательный процент от активности лейцина). Соединения, продемонстрировавшие менее -40% от активности лейцина, также рассматривали как положительный результат и расценивали их как антагонисты лейцина.

#### Способ 2 (клеточная активация mTORC1).

Для демонстрации эффективности соединений, определенных как миметики лейцина, в интактных клетках посредством вестерн-блоттинга измеряли передачу сигнала mTORC1 в ответ на обработку соединением после лейцинового голодания. После лейцинового голодания добавление экзогенного лейцина активирует mTORC1, при этом передачу сигнала измеряют от 10 до 90 мин после добавления лейцина, как описано в источнике Wang, S., Tsun, Z., et al. Science 347(6218): 188-194 (2015). Следовательно, для исследования того, активируют ли соединения, определенные как миметики лейцина, mTORC1 схожим образом, было разработано похожее исследование. Вкратце, 800000 клеток HEK-293T высевали в каждую лунку 6-луночного планшета в DMEM с добавками 10% фетальной бычьей сыворотки и антибиотиков. На следующий день клетки помещали в модифицированную DMEM, не содержащую лейцин (Thermo Scientific), или сыворотку на 1 ч после добавления миметика лейцина (n=3) в заданной концентрации в течение некоторого времени, превышавшего 10 мин. Затем клетки лизировали, обрабатывали для SDS-PAGE и проводили вестерн-блоттинг с антителами против субстратов mTORC1, фосфорилированной киназы S6 (Thr389) и фосфорилированного 4EBP1 (Thr37/46) (Cell Signaling Technology) и контролей для нанесения (бета-актин, Santa Cruz Biotechnology), как описано в источнике Kang, S.A., et al. Science 341(6144): 364-374 (2013). Затем интенсивности полос, соответствующих фосфорилированным субстратам, нормализовали к полосе актина, используя систему для визуализации LI-COR®. Соединения, значительно повышавшие передачу сигнала mTORC1 по сравнению с клетками после лейцинового голодания, не обработанными соединением (t-критерий Стьюдента, p<0,05), считали активными в клетках. В качестве положительного контроля к клеткам после лейцинового голодания на 60 мин добавляли лейцин в концентрации 100 мкМ.

#### Способ 3 (клеточная активация mTORC1).

Для демонстрации эффективности соединений, определенных как антагонисты лейцина, или для определения того, усиливают ли слабые миметики лейцина активность лейцина в интактных клетках, приведенную выше концепцию повторяли, но со следующими изменениями: клетки помещали в лейцин без среды DMEM (как описано в способе 3) на 60 мин, затем в соединение (n=3) в течение некоторого времени, равного или превышавшего 60 мин. После обработки соединением клетки стимулировали 30 и 100 мкМ лейцина в течение 60 мин. Передачу сигнала mTORC1 измеряли посредством вестерн-блоттинга, как описано в способе 2. Соединения, сокращавшие уровни нормализованных к актину фосфорилированных субстратов mTORC1 в ответ на обработку лейцином в концентрации 30 мкМ либо 100 мкМ статистически значимым образом (t-критерий Стьюдента, p<0,05), считали активными в клетках. Соединения, повышавшие уровни нормализованных к актину фосфорилированных субстратов mTORC1 в ответ на обработку лейцином в концентрации 30 либо 100 мкМ статистически значимым образом (t-критерий Стьюдента, p<0,05), считали усилителями лейцина в клетках. В качестве контроля клетки после лейцинового голодания предварительно обрабатывали водой до добавления лейцина. В качестве альтернативы, потенциальных антагонистов лейцина оценивали на клетках HEK-293T так же, как описано выше, но в отсутствие лейцинового голодания и стимуляции. Для определения того, была ли базовая пере-

дача сигналов mTORC1 ослаблена после обработки соединением в восполненных условиях культивирования, проводили вестерн-блоттинг.

Способ 4.

Способность соединений модулировать взаимодействие сестрина-2 и GATOR2 в клетках измеряли посредством повторения исследования, описанного в способах 2 и 3, но в клетках HEK-293T, сконструированных для стабильной экспрессии Flag-WDR24, засеваемого в чашки для культивирования тканей размером 10 см. Взаимодействие эндогенного сестрина-2 и Flag-WDR24 измеряли на лизате, полученном из клеток после обработки соединением (n=3), как описано в способе 1. Вкратце, для измерения количества эндогенного сестрина-2, связанного с Flag-WDR24, после обработки клеток, проводили иммунопреципитацию со смолой для удаления flag, и на полученных образцах проводили SDS-PAGE и вестерн-блоттинг для измерения количества эндогенного сестрина-2, связанного с Flag-WDR24. Соединения, модулировавшие количество сестрина-2, связанного с GATOR2, статистически значимым образом (t-критерий Стьюдента, p<0,05) рассматривали как положительный результат.

Способ 5 (клеточное исследование ALPHALisa).

Для демонстрации эффективности соединений, определенных как миметики лейцина, в интактных клетках в планшетном формате, посредством ALPHALisa измеряли передачу сигнала mTORC1 в ответ на обработку соединением после лейцинового голодания. Вкратце, 1000000 клеток HEK-293T высевали в культуральные колбы T-75 в DMEM с добавкой 10% фетальной бычьей сыворотки. После достижения клетками конfluence их помещали в модифицированную DMEM без лейцина (Thermo Scientific) с 10% диализированной фетальной бычьей сыворотки на 1 ч. Затем клетки трипсинизировали и повторно высевали в 96-луночные черные планшеты с прозрачным дном в количестве 50000 клеток/луночка в DMEM без лейцина с 10% диализированной фетальной бычьей сыворотки. Клеткам давали прикрепиться к планшету в течение 2 ч, после чего добавляли соединения (n=4) в заданной концентрации на определенный период времени, превышавший 1 ч. После достижения этого момента времени клетки лизировали и исследовали с помощью набора p-p70 S6K (Thr389) SureFire Ultra AlphaLISA в соответствии с инструкциями производителя ([http://www.perkinelmer.com/CMSResources/Images/44-176283MAN\\_SureFire\\_TGR70S\\_p70\\_pT389.pdf](http://www.perkinelmer.com/CMSResources/Images/44-176283MAN_SureFire_TGR70S_p70_pT389.pdf)). Соединения, значительно повышавшие передачу сигналов mTORC1 по сравнению с клетками после лейцинового голодания, не обработанными соединением (t-критерий Стьюдента, p<0,05), считали активаторами mTORC1. Соединения, значительно снижавшие передачу сигналов mTORC1 по сравнению с клетками после лейцинового голодания, не обработанными соединением (t-критерий Стьюдента, p<0,05), считали ингибиторами в клетках. В качестве положительного контроля к клеткам после лейцинового голодания добавляли лейцин в концентрации 100 мкМ в течение времени, равного времени обработки соединением.

Способ 6. Протокол измерения температурного сдвига (T<sub>m</sub> сдвиг).

К полноразмерному, кодон-оптимизированному человеческому сестрину-2 по N-концу присоединяли метку His-MBP и клонировали в бактериальный экспрессионный вектор pMAL6H-C5XT. Этот вектор трансформировали в клетки Escherichia coli LOBSTR (DE3) (Kerafast). Клетки выращивали при 37°C до 0,6 OD, затем индуцировали продукцию белка добавлением 0,2 mM IPTG при 18°C в течение 12-14 ч. Клетки собирали центрифугированием при 6000d, ресуспендировали в лизирующем буфере (50 mM фосфата калия, pH 8,0, 500 mM NaCl, 30 mM имидазола, 1 mM ДТТ (дитиотреитол), 10 мкг/мл бензоазы и 1 mM PMSF (фенилметилсульфонил фторида)) и лизировали обработкой ультразвуком. Лизат очищали центрифугированием при 10000g в течение 20 мин. Белок сестрин-2 выделяли из растворимой фракции с чистотой, близкой к 100%, посредством аффинного захвата His-метки с последующей ионообменной и эксклюзионной хроматографией. Для исследования температурного сдвига белок сестрин-2 разбавляли до 2 мг/мл буфером для разбавления (10 mM трис HCl с pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM ДТТ, 0,1 mM ЭДТА). Перед проведением исследования температурного сдвига 2 мкл белка сестрина-2 смешивали с 8 мкл красителя ROX (Thermo Fisher), 1 мкл наполнителя или соединения и 14 мкл буфера для разбавления на лунку 96-луночного планшета и инкубировали на льду в течение 1 ч для обеспечения связывания соединения. Затем проводили исследование температурного сдвига на Agilent MX3005p, оценивая каждое соединение трижды в концентрации 10 мкМ, 100 мкМ и 1000 мкМ. Инкубирование с лейцином дозозависимым образом сдвигало температуру плавления сестрина-2 на 2,16-11,61°C. Положительный сдвиг на 2° или более считали статистически значимым на основании % коэффициента вариации повторных измерений температурного сдвига сестрина-2, инкубированного с носителем.

Способ 7. Непрямой анализ связывания лигандов (ILBA).

Связывание сестрина-2 с лейцином или другим лигандом измеряли либо в интактных клетках *in vitro* либо с очищенным белком с помощью иммунодетектирования с моноклональным кроличьим антителом к сестрину-2 от Cell Signaling Technology (CST, кат. № 8487). Связывание антитела CST с нативным (не подвергшимся денатурации) сестрином-2 модулировалось связыванием лейцина таким образом, что аффинность антитела снижалась при связывании лейцина. Схожим образом аффинность антитела CST с нативным сестрином-2 снижалась при связывании соединений с нативным белком схожим с лейцином образом. Напротив, соединения, дестабилизировавшие сестрин-2, как измерено в исследовании температурного сдвига, повышали аффинность антитела CST к не подвергшемуся денатурации сестрину-2. В

результате было разработано несколько форматов этого непрямого анализа связывания (ILBA), в которых измерялась аффинность антитела CST к сестрину-2 после связывания лейцина или соединения. В одной из версий анализ проводили с неочищенным лизатом, полученным из линии клеток человека после аминокислотного голодания в течение 1 ч (клетки лизировали в 1% Triton, 10 mM  $\beta$ -глицерофосфата, 10 mM пироглутамата натрия, 40 mM HEPES [pH 7,4], 150 mM NaCl и 2,5 mM  $MgCl_2$ ). Затем лизат инкубировали с лейцином или другим соединением в течение 1 ч на льду или при комнатной температуре. После инкубирования соединения образцы подвергали иммунопреципитации с антителом CST к сестрину-2 в течение 1,5 ч с последующим 30-минутным инкубированием с белком А, конъюгированным с сефарозой, как описано в источнике L. Chantranupong, et al., Cell Reports 9:1-8 (2014). Антитело-белковый комплекс с конъюгированной сефарозой осаждали центрифугированием и фильтрат подвергали второму кругу иммунопреципитации с кроличьим поликлональным антителом к сестрину-2 (Protein Tech, #10795-1-AP), чтобы определить, что общие уровни белка сестрина-2 для образцов были равными. На подвергнутых иммунопреципитации образцах проводили SDS-PAGE с последующим вестерн-блоттингом с мышинным моноклональным антителом к сестрину-2 от SIGMA (кат. № WH0083667M3). Связывание лейцина вызывало значительное снижение интенсивности полосы, соответствующей сестрину-2, на 50% или более, на иммуноблотах с образцами, иммунопреципитированными с антителом против сестрина-2 от CST, но не привело к изменению полосы сестрина-2 на иммуноблоте с образцами, иммунопреципитированными с антителом Protein Tech. В этой версии анализа также измеряли нестабильность сестрина-2, вызываемую инкубацией с соединениями. Анализ проводили таким же образом, но соединения, дестабилизировавшие сестрин-2 (как измерено в исследовании температурного сдвига), приводили к увеличению интенсивности полосы, соответствующей сестрину-2, иммунопреципитированному с помощью антитела CST, на иммуноблоте.

Этот анализ также проводили в культивируемых клетках человека, сверхэкспрессирующих сестрин-2, к N-концу которого присоединена Flag-метка. В этой версии анализа методика осталась той же, но иммуноблоттинг проводили с мышинным антителом к Flag (#F3165, SIGMA). Снижение аффинности антитела CST при связывании лейцина или  $\gamma$ -метиллейцина не наблюдалось при проведении ILBA с точечной мутантной формой сестрина-2, неспособной связывать лейцин. В другой версии анализа культивируемые клетки человека подвергали определенному сочетанию аминокислотного голодания в течение 1 ч с последующей стимуляцией лейцином или соединениями. Спустя один час после стимуляции клетки лизировали и обрабатывали, как описано выше, за исключением стадии связывания лигандов продолжительностью 1 ч.

Непрямой анализ связывания лигандов также проводили в многолуночном формате, используя технологию ALPHAlisa (Perkin Elmer). Для этой версии анализа требовалось биотинилированное антитело к сестрину-2, донорные шарики со стрептавидином (Perkin Elmer) в сочетании с акцепторными шариками для удаления Flag (Perkin Elmer) для обнаружения сверхэкспрессируемого Flag-сестрина-2, или в сочетании с акцепторными шариками с мышинным антителом к сестрину-2 (SIGMA) и антимишными акцепторными шариками (Perkin Elmer) для обнаружения эндогенного сестрина-2.

Анализ проводили, как описано выше, но со следующими модификациями: для части анализа, относящейся к связыванию лейцина или соединения, неочищенный лизат, полученный из клеток, временно или стабильно сверхэкспрессирующих человеческий Flag-сестрин-2 после 1 ч аминокислотного голодания, разбавляли до 0,8 мг/мл общего белка в лизирующем буфере и располагали в многолуночном планшете, таком как 96-луночный планшет. Для обнаружения эндогенного сестрина-2 неочищенный лизат разбавляли до 4 мг/мл общего белка в лизирующем буфере. Лейцин или соединение добавляли в каждую лунку и инкубировали планшет на льду или при комнатной температуре в течение 1 ч при осторожном встряхивании. В ходе стадии связывания лигандов биотинилированное антитело к сестрину-2 (CST) разбавляли до 5 нМ в буфере для проведения иммуноанализа ALPHAlisa (Perkin Elmer), и 5 нМ мышинового антитела к сестрину-2 (SIGMA) смешивали с 4-х кратным исходным раствором антимишных акцепторных шариков (40 мкг/мл) для исследования обнаружения эндогенного сестрина-2. Для обнаружения Flag-сестрина-2 готовили 4-кратный исходный раствор акцепторных шариков для удаления Flag (40 мкг/мл) в буфере для иммуноанализа. После стадии связывания лигандов 5 мкл лизата смешивали с 10 мкл биотинилированного антитела к сестрину-2, 12,5 мкл смеси акцепторных шариков мышинового антитела к сестрину-2/антимишных или акцепторных шариков для удаления Flag и 10 мкл буфера для иммуноанализа ALPHAlisa и инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Наконец, 12,5 мкл донорных шариков со стрептавидином (160 мкг/мл в буфере для иммуноанализа) добавляли еще на час в темноте перед чтением планшета на ридере для планшетов Envision. Анализ ALPHAlisa также проводили, как описано выше, но с очищенным белком сестрином-2 в конечной концентрации для проведения реакции 3 нг/мл, разбавленным буфером для иммуноанализа.

Наконец, ALPHAlisa проводили с лизатом клеток, обработанных лейцином или соединением, подвергнутым условиям аминокислотного голодания перед лизисом. Клеточную обработку проводили в многолуночном планшете и на одну реакцию ALPHAlisa использовали 15 мкл лизата (1 мг/мл общего белка) в сочетании с 10 мкл биотинилированного антитела, 12,5 мкл смеси антитела/акцепторных шариков

ков и 12,5 мкл смеси донорных шариков со стрептавидином.

Непрямой анализ связывания лигандов также проводили способом, основанным на захвате, таком как "сэндвич"-метод иммуноферментного анализа, как его проводят в данной области техники. В одной из версий анализа ILBA проводили, используя технологию MULTI-ARRAY®, разработанную Meso-Scale Discovery (MSD). Система MSD была основана на обнаружении электрохемилюминесценции связывания антитела с аналитом. ILBA проводили на неочищенном лизате, экспрессирующем эндогенный сестрин-2, или оверэкспрессирующем Flag-сестрин-2, и обработку лейцином проводили либо *in vitro*, либо на клетках перед лизисом. Для *in vitro* ILBA с эндогенным сестрином-2 получали неочищенный лизат (0,8 мг/мл общего белка) и проводили связывание лейцина таким же образом, как описано для ALPHAlisa ILBA. После завершения связывания лиганда в каждую лунку добавляли биотинилированное антитело к сестрину-2 от CST с получением конечной концентрации 0,25 мкг/мл и инкубировали при осторожном встряхивании в течение 1 ч при 4°C. Захват каждого образца в лунку 96-луночного планшета осуществляли одним из следующих путей: покрытые стрептавидином планшеты MSD или голые планшеты MSD, покрытые мышинным антителом к сестрину-2 от SIGMA. Для захвата требовалось 25 мкл образца на лунку с последующей инкубацией в течение 1 ч при встряхивании при 350 об/мин. После захвата образца лунки трижды промывали Трис соевым буферным раствором с 0,1% Tween (TBS-T). Если образцы захватывались на планшете, покрытом стрептавидином, затем добавляли мышинное моноклональное антитело к сестрину-2 (SIGMA) до конечной концентрации 1 мкг/мл в течение 1 ч при встряхивании при 350 об/мин. Лунки вновь промывали в TBS-T и добавляли антимишиное вторичное антитело SULFO-TAG в конечной концентрации 1 мкг/мл (MSD) на час при встряхивании при 350 об/мин. Наконец, лунки трижды промывали TBS-T и добавляли 2-кратный буфер для считывания (MSD), и планшет немедленно читали на приборе MSD. Если образцы захватывали на голых планшетах, покрытых мышинным антителом к сестрину-2, после промывки добавляли стрептавидиновое вторичное антитело SULFO-TAG (MSD) в конечной концентрации 1 мкг/мл на 1 ч при встряхивании с последующими промываниями и инкубированием с буфером для считывания перед анализом. В другой версии этого анализа неочищенный лизат, оверэкспрессирующий Flag-сестрин-2, анализировали и захватывали или детектировали с мышинным моноклональным антителом к Flag (SIGMA), используя тот же протокол на основе MSD, как описано выше.

Во всех исследованиях соединения, снижавшие сигнал, соответствовавший иммунологической реакционной способности сестрина-2 значительным образом, считали миметиками лейцина, в то время как соединения, повышавшие сигнал значительным образом, считали потенциальными антагонистами лейцина. В табл. 3 показана активность выбранных соединений согласно настоящему изобретению. Номера соединений соответствуют номерам соединений в табл. 1 и 2. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "А", обеспечивали % активность относительно лейцина, составляющую  $\geq 40\%$ , соединения, имеющие активность, обозначенную как "В", обеспечивали % активность относительно лейцина, составляющую  $\leq 40\%$ ; соединения, имеющие активность, обозначенную как "С", обеспечивали % активность относительно лейцина, составляющую от -40 до 40%. Соединения, имеющие активность, обозначенную как "D", обеспечивали сдвиг относительно контроля ДМСО в 0,5-2-кратном размере, соединения, имеющие активность, обозначенную как "Е", обеспечивали сдвиг относительно ДМСО в 2,1-5-кратном размере, соединения, имеющие активность, обозначенную как "F", обеспечивали сдвиг относительно ДМСО в 5,1-10-кратном размере, и соединения, имеющие активность, обозначенную как "G", обеспечивали сдвиг относительно ДМСО в 10,1-14-кратном размере, в обозначенных концентрациях.

Активность для исследования % активности относительно лейцина определяли, используя способ исследования 1. Активность для исследования клеточной активации mTORC1 определяли, используя способ исследования 2.

Таблица 3

Данные исследования для иллюстративных соединений

Номер соединения	Активность лейцина: % активности	Клеточная активация mTORC1	Клеточная активация mTORC1 Концентрация (мкМ)
I-1	В		
I-2	В		
I-3	В		
I-4	С		
I-5	В		
I-6	С		
I-7	В		
I-8	В		
I-9	С	Е	100
I-10	С	Д	30 и 100
I-11	С		
I-12	С		
I-13	С		
I-14	В		

I-15	C		
I-16	C		
I-17	C		
I-18	C		
I-19	C		
I-20	C		
I-21	C		
I-22	C		
I-23	C	от D до F	100
I-24	A		
I-25	C		
I-26	C		
I-27	A		
I-28	C		
I-29	A		
I-30	A		
I-31	A		
I-32	A		
I-33	C		
I-34	C		
I-35	A		
I-36	B		
I-37	A	от E до F	100
I-38	C		
I-39	C		
I-40	A		
I-41	A		
I-42	A	от D до F	100
I-43	A	от D до E	100
I-44	A	D	100
I-45	B		
I-46	C	D	100
I-47	C	D	100
I-48	C		
I-49	C		
I-50	C		
I-145	A		
I-146	A		
I-147	A		
I-148	A		
I-149	C		
I-150	C		
I-151	C		
I-152	C		
I-153	C		
I-154	C		
I-155	C		
I-156	C		
I-157	от B до C		
I-158	C		
I-159	A		
I-160	C		
I-161	C		
I-162	C		
I-163	A		
I-164	A		
I-165	от A до C		
I-166	C		
I-167	A	от D до F	100
I-168		от D до E	100

В табл. 4 представлены некоторые соединения согласно настоящему изобретению, проявившие активность в клеточном анализе ALPHALisa (способ 5). Номера соединений соответствуют номерам соединений в табл. 1 и 2. Соединения, перечисленные в табл. 4, являются активаторами mTORC1 и имеют активность, более чем в 2 раза превышающую активность положительного контроля лейцином.

Иллюстративные соединения, проявившие активность в клеточном анализе ALPHALisa

Номер соединения
I-44
I-43
I-42
I-167
I-253
I-145
I-252
I-251
I-250
I-88
I-56
I-96
I-206
I-122
I-90
I-128
I-195
I-194
I-193
I-93
I-249
I-120
I-190
I-189
I-248
I-247
I-246
I-185
I-183
I-179
I-178
I-177
I-176
I-175
I-207
I-245
I-210
I-244
I-243
I-241
I-240
I-239
I-238
I-237
I-236
I-235
I-234
I-233
I-232
I-231
I-230
I-229
I-228

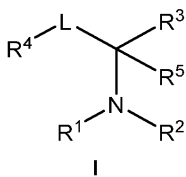
В табл. 5 представлены некоторые соединения согласно настоящему изобретению, проявившие активность в исследовании температурного сдвига (способ 6). Номера соединений соответствуют номерам соединений в табл. 1 и 2. Соединения, перечисленные в табл. 5, продемонстрировали положительный сдвиг, составивший 2° или более.

Иллюстративные соединения, проявившие активность в исследовании температурного сдвига

Номер соединения
I-44
I-43
I-42
I-31
I-27
I-4
I-47
I-167
I-164
I-163
I-254
I-253
I-145
I-252
I-251
I-250
I-206
I-122
I-203
I-90
I-201
I-129
I-128
I-196
I-195
I-194
I-93
I-120
I-191
I-179
I-178
I-177
I-176
I-175
I-209
I-208
I-207
I-245
I-210
I-244
I-237
I-235
I-233
I-232
I-231
I-229

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



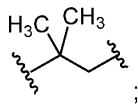
или его фармацевтически приемлемая соль, где

R<sup>1</sup> представляет собой H;

R<sup>2</sup> представляет собой H;

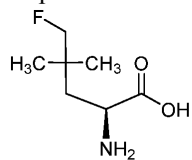
R<sup>3</sup> представляет собой -C(O)OH;

L представляет собой

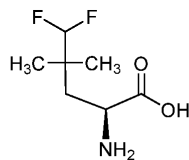


R<sup>4</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub> или -CH<sub>2</sub>F; и  
R<sup>5</sup> представляет собой H.

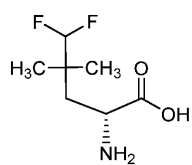
2. Соединение по п.1, выбранное из



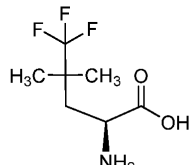
I-63



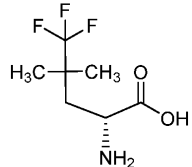
I-90



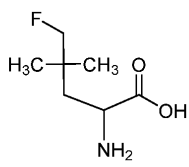
I-91



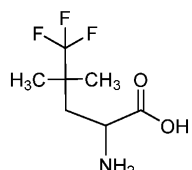
I-128



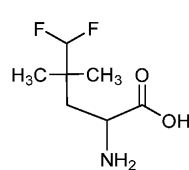
I-129



I-196



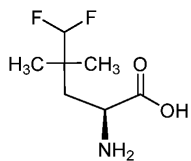
I-251



I-252

или его фармацевтически приемлемая соль.

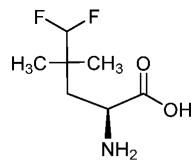
3. Соединение по п.1, выбранное из



I-90

или его фармацевтически приемлемая соль.

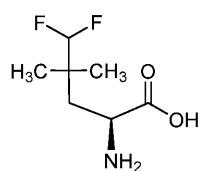
4. Соединение по п.1, выбранное из



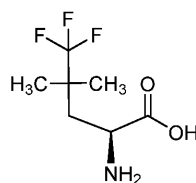
I-90.

5. Соединение, выбранное из любого из следующих:

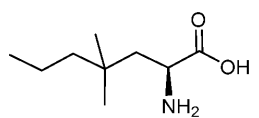




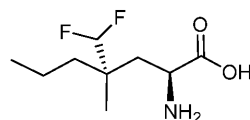
I-90



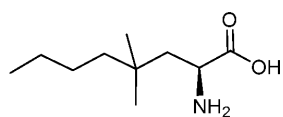
I-128



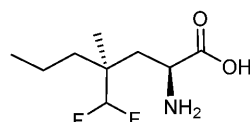
I-210



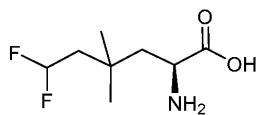
I-229



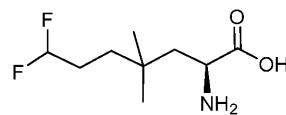
I-230



I-232



I-234



I-238

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция для модуляции взаимодействия сестрин-GATOR2, содержащая соединение по любому из пп.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

7. Способ лечения депрессии у пациента, нуждающегося в этом, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп.1-5 или композиции по п.6.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

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