- (43) Дата публикации заявки 2023.01.02
- (22) Дата подачи заявки 2021.03.17

(51) Int. Cl. A61K 31/506 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/66 (2017.01)

(54) СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ STAT, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (31) 62/990,555; 63/088,945; 63/123,335; 63/159,102
- (32) 2020.03.17; 2020.10.07; 2020.12.09; 2021.03.10
- (33) US
- (86) PCT/US2021/022794
- (87) WO 2021/188696 2021.09.23
- (71) Заявитель: КИМЕРА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)
- (72) Изобретатель: Цзи Нань, Ян Бинь, Чжэн Сяочжан, Чжу Сяо (US)
- (74) Представитель:
 Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,
 Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов
 А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
 Кузнецова Т.В. (RU)
- (57) В изобретении описаны соединения, содержащие их композиции и способы их применения.

СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ РАЗЛОЖЕНИЕ STAT, И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

По настоящей заявке испрашивается преимущество по предварительной заявке U.S. № 62/990555, поданной 17 марта 2020 г., предварительной заявке U.S. № 63/088945, поданной 7 октября 2020 г., предварительной заявке U.S. № 63/123335, поданной 9 декабря 2020 г., и предварительной заявке U.S. № 63/159102, поданной 10 марта 2021 г., содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, применимым для модулирования одного или большего количества передающих сигналы и активирующих транскрипцию белков ("STAT") посредством убиквитининирования и/или разложения с помощью соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и к способам применения указанных композиций для лечения различных нарушений.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5

10

15

20

25

30

Путь передачи сигнала убиквитин-протеасома (UPP) является критически важным путем передачи сигнала, который регулирует ключевые регуляторные белки и обеспечивает разложение неправильно уложенных или аномальных белков. Из числа множества клеточных процессов UPP является важнейшим и наличие в нем дефектов или нарушение его баланса приводит к патогенезу ряда заболеваний. Присоединение убиквитина к конкретным белковым субстратам с помощью ковалентной связи обеспечивается путем воздействия Е3-убиквитинлигаз.

Существует более 600 Е3-убиквитинлигаз, которые способствуют протеканию убиквитинирования различных белков *in vivo*, которые можно разделить на четыре семейства: Е3, содержащие домен НЕСТ, Е3, содержащие мотив U-box, Е3, содержащие мономерный RING, и Е3, состоящие из множества субъединиц. См., например, публикации: Li et al. (PLOS One, 2008, 3, 1487) под

названием "Genome-wide and functional annotation of human E3 ubiquitin ligases identifies MULAN, a mitochondrial E3 that regulates the organelle's dynamics and signaling"; Berndsen et al. (Nat. Struct. Mol. Biol., 2014, 21, 301-307) под названием "New insights into ubiquitin E3 ligase mechanism"; Deshaies et al. (Ann. Rev. Biochem., 2009, 78, 399-434) под названием "RING domain E3 ubiquitin ligases"; Spratt et al. (Biochem. 2014, 458, 421-437) под названием "RBR E3 ubiquitin ligases: new structures, new insights, new questions"; и Wang et al. (Nat. Rev. Cancer., 2014, 14, 233-347) под названием "Roles of F-box proteins in cancer".

5

10

15

20

25

30

UPP играет ключевую роли в разложении быстро распадающихся и регуляторных белков, являющихся важными для ряда основных клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, модулирование рецепторов клеточной поверхности и ионных каналов, и презентацию антигена. Путь передачи сигнала участвует в нескольких формах злокачественных опухолей, в патогенезе нескольких генетических заболеваний (включая муковисцидоз, синдром Ангельмана и синдром Лиддла), в иммунном надзоре/патогенезе вирусных инфекций и в патологии атрофии мышц. Многие заболевания связаны с аномальным UPP и он оказывает неблагоприятное воздействие на клеточный цикл и деление клеток, клеточный ответ на стресс и на внеклеточные модуляторы, морфогенез нейронных сетей, модуляцию рецепторов клеточной поверхности, ионные каналы, секреторный путь, репарацию ДНК (дезоксирибонуклеиновая кислота) и биогенез органелл.

Недавно показано, что изменения, происходящие в этом процессе, вовлечены в патогенез нескольких заболеваний, как наследственных, так и приобретенных. Эти заболевания разделены на две основные группы: (а) такие, которые возникают вследствие утраты функции и возникающей в результате этого стабилизации некоторых белков, и (b) такие, которые возникают вследствие приобретения функции, т. е. аномального или ускоренного разложения целевого белка.

UPP используют для индуцирования селективного разложения белков, включая использование слияния белков с искусственно убиквитинированными целевыми белками и синтетическими малыми молекулами-зондами, для индуцирования зависимого от протеасомы разложения. Бифункциональные соединения, состоящие из лиганда, связывающего целевой белок, и лиганда Е3-убиквитинлигазы, индуцируют опосредуемое протеасомой разложение

выбранных белков путем их рекрутмента в Е3-убиквитинлигазу и последующего убиквитинирования. Эти подобные лекарственным средствам молекулы обеспечивают возможность временного регулирования экспрессирования белков. Такие соединения могут индуцировать инактивацию рассматриваемого белка при их добавлении к клеткам или при введении животному или человеку, и они могут быть применимыми в качестве биохимических реагентов и могут привести к созданию новой системы лечения заболеваний, в которой проводят удаление патогенных или онкогенных белков (Crews C, Chemistry & Biology, 2010, 17(6):551-555; Schnnekloth JS Jr., Chembiochem, 2005, 6(1):40-46).

5

10

15

20

25

30

В данной области техники постоянно необходимы эффективные средства лечения заболеваний, в особенности, гиперплазии и рака, такого как рак молочной железы. Однако неспецифическое воздействие и неспособность направленно действовать и модулировать одновременно белки определенных классов, такие как факторы транскрипции, является препятствием при разработке эффективных противораковых средств. Малые молекулытерапевтические средства, которые эффективно используют разложение белка, опосредуемое Е3-лигазой, для направленного воздействия на связанные с раком белки, такие как передающие сигналы и активирующие транскрипцию ("STAT"), являются перспективными в качестве терапевтических средств. Соответственно, сохраняется необходимость разработки соединений, которые являются средствами, обеспечивающими разложение STAT, применимых в качестве терапевтических средств.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым бифункциональным соединениям, которые обеспечивают рекрутинг белков STAT к ЕЗубиквитинлигазе для разложения, и к способам их получения и применения. В частности, настоящее изобретение относится к бифункциональным соединениям, которые применимы в качестве модуляторов направленного убиквитинирования белков STAT, которые затем разлагаются и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью бифункциональных соединений, описанных в настоящем изобретении. Настоящее изобретение также относится к одновалентным соединениям, которые применимы в качестве стимуляторов направленного убиквитинирования белков STAT, которые затем разлагаются и/или происходит их протекающее другим образом ингибирование с помощью

одновалентных соединений, описанных в настоящем изобретении. Преимуществом соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, заключается в том, что можно обеспечить широкий диапазон фармацевтической активности, соответствующей разложению/ингибированию белков STAT. Кроме того, настоящее изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем изобретении, в эффективном количестве для лечения или облегчения протекания заболевания, такого как рак, например, рак молочной железы.

5

10

15

20

25

Настоящее изобретение также относится к направленному разложению белков STAT, осуществляемому путем применения бифункциональных молекул, включая бифункциональные молекулы, которые обеспечивают связывание связывающего цереблон фрагмента с лигандом, который связывает белки STAT.

Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве средств, обеспечивающих разложение белков STAT. Такие соединения описываются общей формулой I:

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

Согласно изобретению было обнаружено, что соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции эффективно модулируют направленное убиквитинирования. Такие соединения описываются общей формулой I-a - I-f:

I-b

I-c

I-d

5

I-e

I-f

или их фармацевтически приемлемые соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

5

10

15

20

25

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении и содержащие их фармацевтически приемлемые композиции применимы для лечения целого ряда заболеваний, нарушений или патологических состояний, связанных с регуляцией путей передачи сигналов, в которых участвуют белки STAT. Такие заболевания, нарушения или патологические состояния включают описанные в настоящем изобретении.

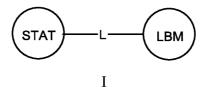
Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для исследования участия белков STAT в биологических и патологических процессах; исследования путей внутриклеточной передачи сигналов, наблюдающихся в тканях организма; и сравнительного исследования новых ингибиторов STAT или средств, обеспечивающих разложение STAT, или других регуляторов клеточного цикла, метастазирования, ангиогенеза и уклонения от иммунных клеток *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

1. Общее описание некоторых вариантов осуществления настоящего изобретения

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, и содержащие их композиции применимы в качестве средств, обеспечивающих разложение одного или большего количества белков STAT, и/или их ингибиторов. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, обеспечивает разложение и/или ингибирование одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:
 STAT обозначает связывающий STAT фрагмент, способный связываться с STAT3;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с LBM; и LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу фрагмент.

2. Соединения и определения

10

15

20

25

30

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, включают в общем описанные в настоящем изобретении и они дополнительно проиллюстрированы соединениями классов, подклассов и видов, раскрытых в настоящем изобретении. При использовании в настоящем изобретении, если не указано иное, применимы приведенные ниже определения. Для задач настоящего изобретения химические элементы идентифицированы в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в публикациях "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную, замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной, или которая содержит одну или большее количество кратных связей, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим (в настоящем изобретении также называющийся "карбоциклом", "циклоалифатическим" или "циклоалкилом"), который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. Если не указано

иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-4 алифатических атома углерода. В других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода и в других вариантах осуществления алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах осуществления "циклоалифатический" (или "карбоцикл" или "циклоалкил") означает моноциклический С₃-С₆-углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или большее количество кратных связей, но который не является ароматическим, который содержит одно положение присоединения к остальной части молекулы. В некоторых вариантах осуществления карбоциклическим кольцом может являться 5-12-членное бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое кольцо. Карбоциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=O) или тиооксогрупп (=S). Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются только ими, линейные или разветвленные, замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и образованные из них комбинированные группы, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

5

10

15

20

25

30

При использовании в настоящем изобретении термин "мостиковая бициклическая" означает любую бициклическую кольцевую систему, т. е. карбоциклическую или гетероциклическую, насыщенную или частично ненасыщенную, содержащую по меньшей мере один мостик. В соответствии с определением IUPAC (Международный союз теоретической и прикладной химии), "мостик" означает неразветвленную цепь атомов или атом, или валентную связь, соединяющую две головы мостика, где "голова мостика" означает любой атом каркаса кольцевой системы, который связан с тремя или большим количеством атомов каркаса (включая атомы водорода). В некоторых вариантах осуществления мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 элементов кольца и 0-4 гетероатома. независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны в данной области техники и включают группы, приведенные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому

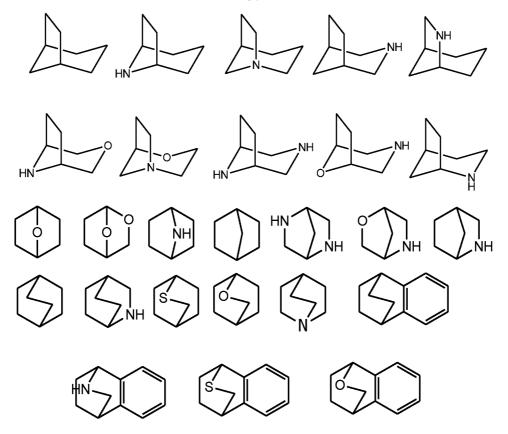
способному к замещению атому углерода или азота. Если не указано иное, мостиковая бициклическая группа необязательно содержит один или большее количество заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или альтернативно, любой способный к замещению атом азота, содержащийся в мостиковой бициклической группе, необязательно является замещенным.

Типичные мостиковые бициклические группы включают:

5

10

15



Термин "низший алкил" означает линейную или разветвленную C_1 - C_4 - алкильную группу. Типичными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "низший галогеналкил" означает линейную или разветвленную C_1 - C_4 -алкильную группу, которая замещена одним или большим количеством атомов галогенов.

Термин "гетероатом" означает один или большее количество следующих: кислород, сера, азот, фосфор или кремний (включая любую окисленную форму атома азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота; или способный к замещению атом азота, содержащийся в гетероциклическом кольце, например, N (как в случае 3,4-дигидро-2H-

пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или NR⁺ (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Термин "ненасыщенный" при использовании в настоящем изобретении означает, что фрагмент содержит одну или большее количество кратных связей.

При использовании в настоящем изобретении термин "двухвалентная насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная C_1 - C_8 -углеводородная цепь (или C_1 - C_6 -углеводородная цепь)" означает двухвалентные, алкиленовые, алкениленовые и алкиниленовые цепи, которые являются линейными или разветвленными, как это определено в настоящем изобретении.

Термин "алкилен" означает двухвалентную алкильную группу. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т. е. группу - (СН₂)_п-, в которой п обозначает положительное целое число, предпочтительно равное от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или большее количество содержащихся в метилене атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

Термин "алкенилен" означает двухвалентную алкенильную группу. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или большее количество атомов водорода заменены заместителем. Подходящие заместители включают описанные ниже для замещенной алифатической группы.

При использовании в настоящем изобретении термин "циклопропиленил" означает двухвалентную циклопропильную группу, обладающую следующей

структурой:

5

10

15

20

25

30

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

Термин "арил" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, такого как "арилалкил", "арилалкоксигруппа" или "арилоксиалкил", означает моноциклические или бициклические кольцевые системы, содержащие всего от 5 до 14 элементов кольца, где по меньшей мере одно содержащееся в системе кольцо является ароматическим, и где каждое содержащееся в системе кольцо содержит от 3 до 7 элементов кольца. Термин "арил" и термин "арильное кольцо" можно использовать взаимозаменяемым

образом. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения "арил" означает ароматическую кольцевую систему, которая включает, но не ограничивается только ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и т. п., которые могут содержать один или большее количество заместителей. При использовании в настоящем изобретении термин "арил" также включает группу, в которой ароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством неароматических колец, такую как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и т. п. Термин "ариленил" означает двухвалентные арильные группы (например, фениленил).

5

10

15

20

25

30

Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании по отдельности или в виде части более крупного фрагмента, например, "гетероарилалкила" или "гетероарилалкоксигруппы", означает группу, содержащую от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащую 6, 10 или 14 π-электронов, обобщенных в циклической группировке; и в дополнение к атомам углерода содержащую от 1 до 5 гетероатомов. Термин "гетероатом" означает азот, кислород или серу и включает любую окисленную форму атома азота или серы и любую кватернизованную форму основного атома азота. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются только ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины "гетероарил" и "гетероар-" при использовании в настоящем изобретении также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, циклоалифатических или гетероциклильных колец, где радикал или положение присоединения находится в гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетероарильная группа может являться моноциклической, бициклической, мостиковой бициклической или спироциклической. Термин "гетероарил" и термины "гетероарильное кольцо",

"гетероарильная группа" или "гетероароматический" можно использовать взаимозаменяемым образом, любой из этих терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероарилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероарилом, где алкильный и гетероарильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными. Термин "гетероариленил" означает двухвалентные гетероарильные группы (например, пиридиленил).

5

10

15

20

25

30

При использовании в настоящем изобретении термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" используют взаимозаменяемым образом и они означают стабильный 5 - 7-членный моноциклический или 7 - 10 -членный бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным, и в дополнение к атомам углерода содержит один или большее количество, предпочтительно от 1 до 4, гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении содержащегося в гетероцикле кольцевого атома термин "атом азота" включает замещенный атом азота. Так, например, в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0-3 гетероатома, выбранных из числа следующих: кислород, сера или азот, атомом азота может являться N (как в случае 3,4-дигидро-2H-пирролила), NH (как в случае пирролидинила) или *NR (как в случае N-замещенного пирролидинила).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к своей боковой группе по любому гетероатому или атому углерода, если это приводит к образованию стабильной структуры, и любой из кольцевых атомов может являться необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенный гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются только ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенилпирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил. Термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклическое кольцо", "гетероциклическая группа", "гетероциклический фрагмент" и "гетероциклический радикал" используют в настоящем изобретении взаимозаменяемым образом и они также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо сконденсировано с одним или большим количеством арильных, гетероарильных или

циклоалифатических колец, такие как индолинил, 3H-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическим кольцом может являться 5- 12-членное бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое кольцо. Гетероциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или

5

10

15

20

25

30

Гетероциклическое кольцо может содержать в качестве заместителей одну или большее количество оксогрупп (=О) или тиооксогрупп (=S). Термин "гетероциклилалкил" означает алкильную группу, замещенную гетероциклилом, где алкильный и гетероциклильный фрагменты независимо являются необязательно замещенными.

При использовании в настоящем изобретении термин "частично ненасыщенный" означает кольцевой фрагмент, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, содержащие множество положений кратных связей, но не включают арильный или гетероарильный фрагменты, определенные в настоящем изобретении.

Как описано в настоящем изобретении, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать "необязательно замещенные" фрагменты. Термин "замещенный" в общем означает, что один или большее количество атомов водорода, содержащиеся в указанном фрагменте, заменены подходящим заместителем. Если не указано иное, "необязательно замещенная" группа может содержать подходящий заместитель в каждом способном к замещению положении в группе, и если в любой указанной структуре более, чем один заместитель, выбранный из конкретной группы заместителей, может находиться в более, чем одном положении, то во всех положениях заместители могут являться одинаковыми или разными. Комбинации заместителей, предусмотренные в настоящем изобретении, предпочтительно являются такими, которые приводят к образованию стабильных или возможных с химической точки зрения соединений. Термин "стабильные" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые в основном не изменяются при условиях, предназначенных для их получения, детектирования и, в некоторых вариантах осуществления, их извлечения, очистки и применения для одной или большего количества целей, раскрытых в настоящем изобретении.

Подходящими одновалентными заместителями способного к замещению атома углерода, содержащегося "необязательно замещенной" группе независимо

являются галоген; $-(CH_2)_{0^{-4}}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0^{-4}}OR^{\circ}$; $-O(CH_2)_{0^{-4}}R^{\circ}$, $-O-(CH_2)_{0^{-4}}C(O)OR^{\circ}$; $-O-(CH_2)_{0^{-4}}C(O)OR^{\circ}$ $(CH_2)_{0^{-4}}CH(OR^{\circ})_2$; - $(CH_2)_{0^{-4}}SR^{\circ}$; - $(CH_2)_{0^{-4}}Ph$, который может быть замещен с помощью R° ; - $(CH_2)_{0}$ - $_4O(CH_2)_{0}$ - $_1Ph$, который может быть замещен с помощью R° ; -CH=CHPh, который может быть замещен с помощью R° ; -(CH₂)₀-4O(CH₂)₀-1пиридил, который может быть замещен с помощью R° ; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀-5 $_{4}N(R^{\circ})_{2}$; $_{2}(CH_{2})_{0}$ $_{4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; $_{2}(CH_{2})_{0}$ $_{3}(CH_{2})_{0}$ $_{4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_{2}$; $_{3}(CH_{2})_{0}$ $_{4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_{2}$; $_{4}(CH_{2})_{0}$ $_{4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_{2}$ $N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_{2}$; $-(CH_{2})_{0}$ - $4N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$; - $N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_{2}$; $-N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$; $-(CH_{2})_{0}$ - $_{4}C(O)R^{\circ}$; $-C(S)R^{\circ}$; $-(CH_{2})_{0}$ - $_{4}C(O)OR^{\circ}$; $_{7}(CH_{2})_{0}$ $_{4}C(O)SR^{\circ}$; $_{7}(CH_{2})_{0}$ $_{4}C(O)OSiR^{\circ}$; $_{7}(CH_{2})_{0}$ $_{4}OC(O)R^{\circ}$; $_{7}(CH_{2})_{0}$ $OC(O)(CH_2)_{0^{-4}}SR^{\circ}; -(CH_2)_{0^{-4}}SC(O)R^{\circ}; -(CH_2)_{0^{-4}}C(O)NR^{\circ}_{2}; -C(S)NR^{\circ}_{2}; -C(S)SR^{\circ}; -$ 10 $SC(S)SR^{\circ}$, $-(CH_2)_{0^{-4}}OC(O)NR^{\circ}_{2}$; $-C(O)N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(O)C(O)R^{\circ}$; $-C(O)CH_2C(O)R^{\circ}$; $-C(NOR^{\circ})R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0^{-4}}SSR^{\circ}$; $-(CH_2)_{0^{-4}}S(O)_{2}R^{\circ}$; $-(CH_2)_{0^{-4}}S(O)_{2}OR^{\circ}$ $_4OS(O)_2R^{\circ}$; $-S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-(CH_2)_0-_4S(O)R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$; $-N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$; $-N(R^{\circ})S($ $N(OR^{\circ})R^{\circ}$; $-C(NH)NR^{\circ}_{2}$; $-P(O)_{2}R^{\circ}$; $-P(O)R^{\circ}_{2}$; $-OP(O)R^{\circ}_{2}$; $-OP(O)(OR^{\circ})_{2}$; SiR°_{3} ; -15 (линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкилен)O- $N(R^\circ)_2$; или -(линейный или разветвленный C_1 - C_4 -алкилен)C(O)O- $N(R^{\circ})_2$, где каждый R° может являться замещенным, как это определено ниже, и независимо обозначает водород, алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, - CH_2Ph , - $O(CH_2)_{0-1}Ph$, - CH_2 -(5- 6членное гетероарильное кольцо) или 5-6-членное насыщенное, частично 20 ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R°, взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют 3-12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, 25 содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, которое может являться замещенным, как это определено ниже.

Подходящими одновалентными заместителями R° (или кольца, образованного двумя независимыми R° вместе с промежуточными атомами) независимо являются галоген, $-(CH_2)_{0^{-2}}R^{\bullet}$, $-(галоген-R^{\bullet})$, $-(CH_2)_{0^{-2}}OH$, $-(CH_2)$

 ${}_2{
m NHR}^{ullet}$, -(CH ${}_2{
m)}_0$ - ${}_2{
m NR}^{ullet}{}_2$, -NO ${}_2$, -SiR ${}^{ullet}{}_3$, -OSiR ${}^{ullet}{}_3$, -C(O)SR ${}^{ullet}{}_1$, -(линейный или разветвленный C ${}_1$ -C ${}_4$ -алкилен)C(O)OR ${}^{ullet}{}_1$ или -SSR ${}^{ullet}{}_1$, где каждый R ${}^{ullet}{}_2$ является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C ${}_1$ -C ${}_4$ -углеводородная группа, -CH ${}_2$ Ph, -O(CH ${}_2$) ${}_0$ - ${}_1$ Ph или 5- 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Подходящие двухвалентные заместители содержащегося в R ${}^{\circ}$ насыщенного атома углерода включают =O и =S.

5

10

15

20

25

30

Подходящие двухвалентные заместители насыщенного атома углерода, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают следующие: $=0, =S, =NNR^*_{2}, =NNHC(O)R^*, =NNHC(O)OR^*, =NNHS(O)_{2}R^*, =NR^*, =NOR^*, O(C(R^*_2))_{2-3}O$ - или - $S(C(R^*_2))_{2-3}S$ -, где в каждом случае R^* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая С₁-С₆-углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5- 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. Подходящие двухвалентные заместители, которые связаны с соседними способными к замещению атомами углерода, содержащимися в "необязательно замещенной" группе, включают: $-O(CR^*_2)_{2-3}O_{-}$ где в каждом случае R* независимо выбран из числа следующих: водород, алифатическая С₁-С₆-углеводородная группа, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, или незамещенное 5-6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или cepa.

Подходящие заместители содержащейся в R^* алифатической группы включают галоген, $-R^{\bullet}$, -(галоген- R^{\bullet}), -OH, -OR $^{\bullet}$, -O(галоген- R^{\bullet}), -CN, -C(O)OH, -C(O)OR $^{\bullet}$, -NH $_2$, -NHR $^{\bullet}$, -NR $^{\bullet}_2$ или -NO $_2$, где каждый R^{\bullet} является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -углеводородная группа, -CH $_2$ Ph, -O(CH $_2$) $_0$ - $_1$ Ph или 5- 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо,

содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

5

10

15

20

25

30

Подходящие двухвалентные заместители способного к замещению атома азота, содержащегося в "необязательно замещенной" группе, включают - R^{\dagger} , - NR $^{\dagger}_2$, -C(O)R † , -C(O)OR † , -C(O)C(O)R † , -C(O)CH2C(O)R † , -S(O)2R † , -S(O)2NR $^{\dagger}_2$, -C(S)NR $^{\dagger}_2$, -C(NH)NR $^{\dagger}_2$ или -N(R †)S(O)2R † ; где каждый R † независимо обозначает водород, алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу, которая может являться замещенной так, как это определено ниже, незамещенный -OPh, или незамещенное 5- 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R^{\dagger} , взятые вместе с промежуточным атомом (атомами), образуют незамещенное 3- 12-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно- или бициклическое кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

Подходящими заместителями содержащейся в R^{\dagger} алифатической группы независимо являются галоген, $-R^{\bullet}$, -(галоген- $R^{\bullet})$, -OH, $-OR^{\bullet}$, -O(галоген- $R^{\bullet})$, -CN, -C(O)OH, $-C(O)OR^{\bullet}$, $-NH_2$, $-NHR^{\bullet}$, $-NR^{\bullet}_2$ или $-NO_2$, где каждый R^{\bullet} является незамещенным или, если перед ним расположен "галоген", то он замещен только одним или большим количеством атомов галогенов, и независимо выбран из числа следующих: алифатическая C_1 - C_4 -углеводородная группа, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5- 6-членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

При использовании в настоящем изобретении термин "фармацевтически приемлемая соль" означает такие соли, которые в соответствии с квалифицированной медицинской оценкой пригодны для применения в соприкосновении с тканями человека и низших животных без проявления нежелательной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., и при разумном соотношении польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Так, например, S. M. Berge et al., подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Фармацевтически приемлемые соли соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения с кислотами являются соли аминов, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная 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 полученные по другим методикам, использующимся в данной области техники, таким как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензолсульфонаты, бензоаты, бисульфаты, бораты, бутираты, камфораты, камфорсульфонаты, цитраты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, формиаты, фумараты, глюкогептонаты, глицерофосфаты, глюконаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактобионаты, лактаты, лаураты, лаурилсульфаты, малаты, малеаты, малонаты, метансульфонаты, 2нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, олеаты, оксалаты, пальмитаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пивалаты, пропионаты, стеараты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, птолуолсульфонаты, ундеканоаты, валераты и т. п.

5

10

15

20

25

30

Соли, полученные из подходящих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_1-C_4$ -алкила) $_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т. п. Другие фармацевтически приемлемые соли содержат, если это является подходящим, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и аминов вместе с противоионами, такими как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. В некоторых вариантах осуществления для удобства и/или простоты очистки проводят очистку соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, находящихся в форме солей, например, с использованием во время проведения хроматографии кислотной или щелочной подвижной фазы. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, находящиеся в форме солей, образующихся во время проведения очистки с

помощью хроматографии (например, диаммониевые соли), входят в объем настоящего изоретения и они совершенно очевидны для специалистов в данной области техники.

5

10

15

20

25

30

Если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереоизомерные и геометрические (или конформационные)) формы структуры; например, R- и Sконфигурации каждого асимметрического центра, Z- и Е-изомеры относительно двойной связи, и конформационные Z- и Е-изомеры. Поэтому в объем настоящего изобретения входят отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереоизомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Если не указано иное, в объем настоящего изобретения входят все таутомерные формы соединений, предлагаемых в настоящем изобретении. Кроме того, если не указано иное, структуры, указанные в настоящем изобретении, также включают соединения, которые различаются только наличием одного или большего количества изотопно обогащенных атомов. Так, например, в объем настоящего изобретения входят соединения, обладающие предлагаемыми в настоящем изобретении структурами, включающими структуры, в которых водород заменен на дейтерий или тритий, или в которых углерод заменен на обогащенный посредством ¹³C или ¹⁴C углерод. Такие соединения применимы, например, в качестве средств для анализа, в качестве образцов для биологических исследований или в качестве терапевтических средств в соответствии с настоящим изобретением.

При использовании в настоящем изобретении термин "соединение, предлагаемое в настоящем изобретении" означает соединения любых классов, подклассов и/или видов, указанных в настоящем изобретении.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным *in vivo*. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут находиться в форме их пролекарств, как это описано в публикации *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении, представляют собой структурно модифицированные соединения, которые легко подвергаются химическим превращениям при физиологических

условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединение по химической или биохимической методике в среде *ex vivo*. Так, например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение, если они помещены в резервуар чрескожного пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом. Пролекарства часто являются эффективными, поскольку в некоторых случаях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарственное средство. Так, например, они могут обладать биологической доступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство не обладает такой доступностью.

5

10

15

20

25

30

Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известен целый ряд пролекарственных производных, таких как пролекарственные производные, действие которых основано на гидролитическом расшеплении или окислительной активации пролекарства. Примером лекарственного средства, без наложения ограничений, является соединение, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарства"), однако затем оно метаболически гидролизуется с образованием карбоновой кислоты, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения. Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает такие пролекарства или цвиттерионы, которые являются подходящими для применения для взаимодействия с тканями пациентов без проявления нежелательной токсичности, раздражения и аллергической реакции, характеризуются разумным соотношением польза/риск и эффективны для применения по назначению.

При использовании в настоящем изобретении термин "ингибитор" определен, как соединение, которое связывается с белком STAT и/или ингибирует его при измеримом сродстве. В некоторых вариантах осуществления ингибитор обладает значением IC_{50} и/или константы связывания, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ.

При использовании в настоящем изобретении термин "средство, обеспечивающее разложение" определен, как гетеробифункциональное соединение, которое связывается и с белком STAT, и с Е3-лигазой, и/или ингибирует их при измеримом сродстве, это приводит к убиквитинированию и

последующему разложению белка STAT. В некоторых вариантах осуществления средство, обеспечивающее разложение, обладает значением DC 50, равным менее примерно 50 мкМ, менее примерно 1 мкМ, менее примерно 500 нМ, менее примерно 100 нМ, менее примерно 10 нМ или менее примерно 1 нМ. При использовании в настоящем изобретении термин "одновалентное" означает соединение, обеспечивающее разложение, не содержащее дополнительный связывающий ЕЗ-лигазу фрагмент.

5

10

15

20

25

30

К соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент. Следует понимать, что такие соединения применимы в качестве визуализирующих средств. Для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что поддающийся обнаружению фрагмент можно присоединить к соединению, предлагаемому в настоящем изобретении, через подходящий заместитель. При использовании в настоящем изобретении термин "подходящий заместитель" означает фрагмент, к которому можно присоединить поддающийся обнаружению фрагмент с помощью ковалентной связи. Такие фрагменты хороши известны специалисту с общей подготовкой в данной области техники и они включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминный фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и т. п. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть непосредственно присоединены к соединение, предлагаемому в настоящем изобретении, или они могут быть присоединены через соединяющую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить с помощью клик-химии. В некоторых вариантах осуществления такие фрагменты можно присоединить по реакции 1,3-циклоприсоединения азида и алкина, необязательно в присутствии катализатора на основе меди. Методики клик-химии известны в данной области техники и они включают описанные в публикациях Rostovtsev et al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99, и Sun et al., Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

При использовании в настоящем изобретении термин "поддающийся обнаружению фрагмент" и термин "метка" используют взаимозаменяемым образом и они означают любой фрагмент, который поддается обнаружению, например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоактивные изотопы (например, тритий, ³²P, ³³P, ³⁵S или ¹⁴C), метки для

проведения масс-спектрометрии и флуоресцентные метки, представляют собой генерирующие сигнал "репортерные" группы, которые можно обнаружить без проведения дополнительных модификаций. Поддающиеся обнаружению фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

5

10

15

20

25

30

Термин "вторичная метка" при использовании в настоящем изобретении означает такие фрагменты, как биотин и различные антигены белков, в случае которых для получения поддающегося детектированию сигнала необходимо наличие вторичного промежуточного продукта. В случае биотина вторичные промежуточные продукты могут включать коньюгаты стрептавидин-фермент. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные продукты могут включать коньюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы могут выступать в роли вторичных меток, поскольку при проведении исследования с помощью безызлучательного резонансного переноса энергии флуоресценции (РПЭФ) они обеспечивают перенос энергии к другой группе и вторая группа генерирует поддающийся обнаружению сигнал.

Термины "флуоресцентная метка", "флуоресцентный краситель" и "флуорофор" при использовании в настоящем изобретении означают фрагменты, которые поглощают световую энергию при определенной длине волны возбуждения и испускают световую энергию при другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются только ими: красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, кумарин 343, цианиновые красители (Су3, Су5, Су3.5, Су5.5), данзил, дапоксил, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин, эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, IRDyes (инфракрасные красители, IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин-родамин B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, зеленый родамин, красный родамин, Rhodol Green, 2',4',5',7'-

тетрабромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

5

10

15

20

25

30

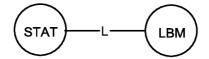
Термин "метка для проведения масс-спектрометрии" при использовании в настоящем изобретении означает любой фрагмент, который можно однозначно обнаружить на основании его массы с использованием методик обнаружения с помощью масс-спектрометрии (МС). Примеры меток для проведения массспектрометрии включают метки, высвобождающие электрофор, такие как N-[3-[4'-[(п-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфенокси)]метилацетофенон и их производные. Методики синтеза и использования таких меток для проведения масс-спектрометрии описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры меток для проведения масс-спектрометрии включают, но не ограничиваются только ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды, обладающие различными длиной цепи и базовым составом, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры, обладающие различными длиной цепи и мономерным составом. В качестве меток для проведения масс-спектрометрии также можно использовать большое количество различных органических молекул, нейтральных и заряженных (биологических молекул или синтетических соединений),

Термины "измеримое сродство" и "измеримое ингибирование" при использовании в настоящем изобретении означают, что существует измеримое различие активности белка STAT в образце, содержащем соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или содержащую его композицию, и белок STAT, и активности белка STAT в эквивалентном образце, содержащем белок STAT и не содержащем указанное соединение или содержащую его композицию.

обладающих массой, находящейся в подходящем диапазоне (100-2000 Да).

3. Описание типичных вариантов осуществления:

Как описано выше, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I:



Ι

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

STAT обозначает связывающий STAT3 фрагмент;

L обозначает двухвалентный фрагмент, который связывает STAT с LBM; и

5 LBM обозначает связывающий E3-убиквитинлигазу фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-a:

I-a

10 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-

20

25

 X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

следующих: азот, кислород и сера, или:

15 X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

 R^1 обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -NR $_2$, - P(O)(OR) $_2$, -P(O)NR $_2$ OR, -P(O)(NR $_2$) $_2$, -Si(OH) $_2$ R, -Si(OH) $_2$ R, -Si(OH) $_2$ R, -SiR $_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу;

- каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа
- две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют

необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

5

10

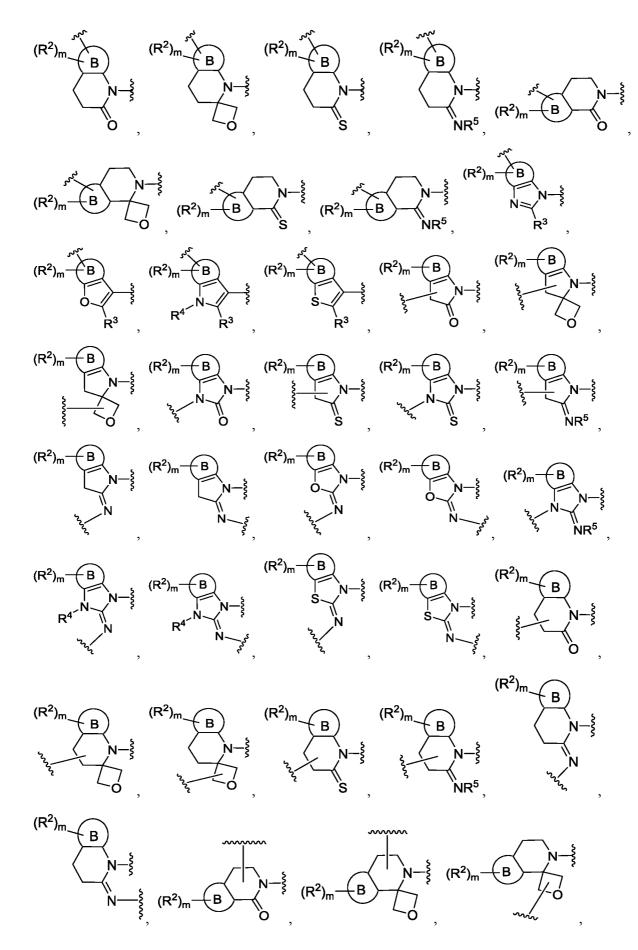
15

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

$$(R^2)_m \xrightarrow{P} (R^2)_m \xrightarrow{P} (R^$$

$$(R^{2})_{m} \xrightarrow{B} (R^{2})_{m} \xrightarrow{B} (R^{$$



5

$$(R^{2})_{m} - B \qquad (R^{2})_{m} - B \qquad (R^{2})_{m$$

где:

5

20

25

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

10 R³ выбран из группы, включающей водород, галоген, -OR, -NR₂ или -SR; каждый R⁴ независимо обозначает водород, R^A, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R; R⁵ обозначает водород, алифатическую C₁-C₄-углеводородную группу или -CN; m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:

каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный

спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; L¹ обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 10 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L¹, независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, - CF_2 -, -C(O)-, -S-, -S(O)- или - $S(O)_2$ -; О обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -О-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-;

Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_v$ -, где: 15 у равно 1, 2 или 3; R^{X} обозначает водород, R^{A} , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;

5

- R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , - CH_2CO_2R или - CH_2OCO_2R ; R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^{A} , или:
- R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное 20 конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо; кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа 25 следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или cepa;

кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный 30 карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^{W} обозначает водород, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b:

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^4 , X^5 и X^6 все независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-,

I-b

5

10

15

20

25

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или: две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое

или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

- R⁶ обозначает водород или R^A; каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо
 выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера; кольцо D выбрано из числа следующих: фенил, 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое
- 15 бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;
- R^7 обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R; р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или

- 25 ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:
- каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-

7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо 5 выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-10 членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; L^{1} обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную С₁-С₅-углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L¹, независимо заменены на -O-, -NR-, -

20 R^X обозначает водород, R^A , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂; R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R; R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^A , или: R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо;

кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5- 10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4
 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или

cepa;

кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^w обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)_R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; w равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

10 правно 0 или 1.

5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-c:

15 или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-

I-c

 X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

20 X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

 R^1 обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -NR $_2$, - P(O)(OR) $_2$, -P(O)NR $_2$ OR, -P(O)(NR $_2$) $_2$, -Si(OH) $_2$ R, -Si(OH) $_2$ R, -Si(OH) $_2$ R, -SiR $_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу;

25 каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

5 две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

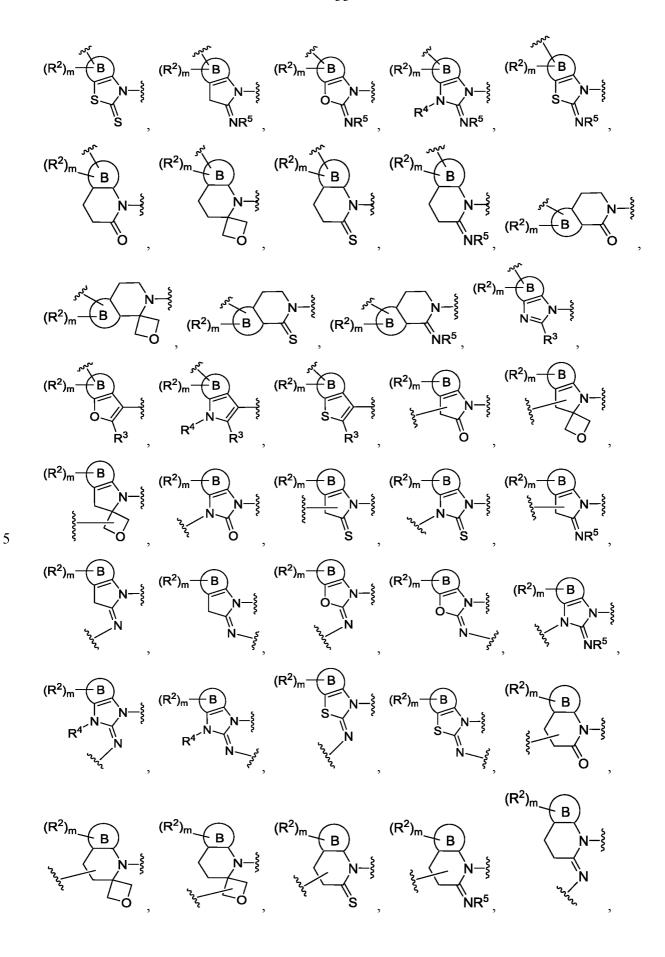
каждый R^2 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

25 кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

15

20

выбранное из числа следующих:
$$(R^2)_m$$
 B $(R^2)_m$ (R^2)



$$(R^{2})_{m} \xrightarrow{B} (R^{2})_{m} \xrightarrow{B} (R^{$$

где:

20

5 кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 R^3 выбран из группы, включающей водород, галоген, -OR, -NR $_2$ или -SR; каждый R^4 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO $_2$, -OR, -SR, -NR $_2$, -S(O) $_2$ R, -S(O) $_2$ NR $_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR $_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR $_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR $_2$ или -NRS(O) $_2$ R;

15 R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или -CN; m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:

каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично

25 ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично

ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную С₁-С₅-углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^2 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, - CF_2 -, -C(O)-, -S-, -S(O)- или - $S(O)_2$ -; R^{X} обозначает водород, R^{A} , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂; кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или cepa; Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -

5

10

15

20

25

30

Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, - CR_2 -, - CF_2 -, -CFR-, -C(O)-, - OCR_2 - и -C(S)-; R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород или R^A ;

кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

X обозначает необязательно замещенный -(CH2) $_{x}$ -, где: x равно 0, 1, 2 или 3;

Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_y$ -, где: у равно 0, 1, 2 или 3;

5 кольцо Н отсутствует или представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 R^{V} обозначает водород, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OC(O)R₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-d:

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-, -P(O)NR₂-

15

20

25 X^2 обозначает атом углерода или атом кремния; X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

 R^1 обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -NR $_2$, - $_2$ P(O)(OR) $_2$, -P(O)NR $_2$ OR, -P(O)(NR $_2$) $_2$, -Si(OH) $_2$ R, -Si(OH)R $_2$, -SiR $_3$ или необязательно замещенную алифатическую $_1$ -C $_4$ -углеводородную группу; каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая $_1$ -C $_6$ -углеводородная группа, фенил, 3- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или: две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота,

5

10

15

20

25

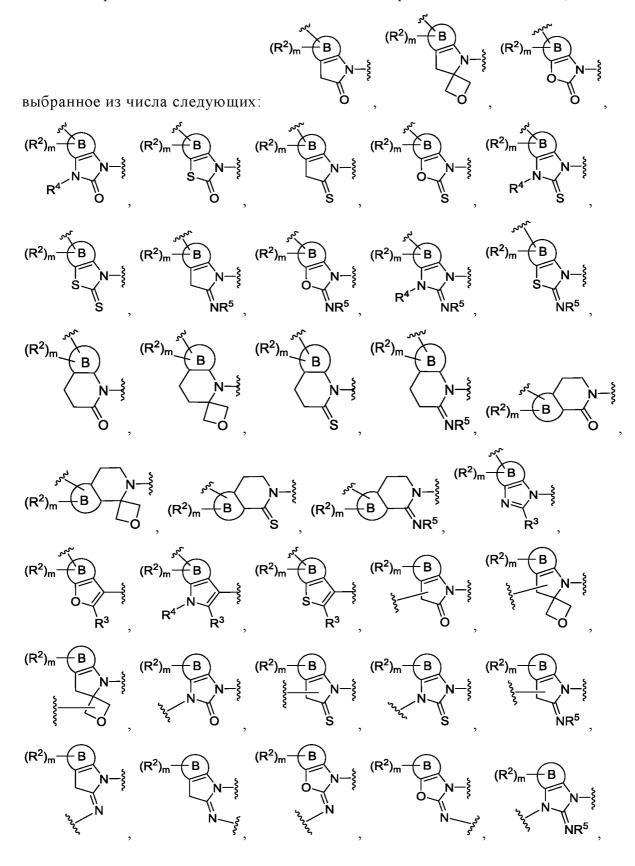
30

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^2 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа,

фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,



5

где:

5

10

15

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7- членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; R^3 выбран из группы, включающей водород, галоген, -OR, -NR2 или -SR; каждый R^4 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO2, -OR, -SR, -NR2, -S(O)2R, -S(O)2NR2, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR2, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR2, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR2 или -NRS(O)2R; R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или -CN; m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -

Р(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где: каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил,

5

10

15

20

25

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный

спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или

кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома,

ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, - CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

 L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную $C_1\text{-}C_5\text{-}$ углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^2 , независимо заменены на -O-, -NR-, -

30 СRF-, -CF₂-, -C(O)-, , , -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; R^X обозначает водород, R^A , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂; кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5- 10-членный

гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, - CR_2 -, - CF_2 -, -CFR-, -C(O)-, - OCR_2 - и -C(S)-; R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород или R^A ;

Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_y$ -, где:

5

- у равно 1, 2 или 3;
 кольцо G представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из числа 5- 9-членных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклилов; кольцо H представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, 5- 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из
- 15 числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;
- R^v обозначает водород, R^A, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; v равно 0, 1, 2, 3 или 4;
- кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
 - R^w обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂,

OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; w равно 0, 1, 2, 3 или 4; и п равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-e:

I-e

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^4 , X^5 и X^6 все независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-,

5

15

20

25

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^6 обозначает водород или R^A ;

числа следующих: азот, кислород и сера;

10

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу,

- 5 выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из
- кольцо D выбрано из числа следующих: фенил, 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 15 следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 R^7 обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -

- OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R; р равно 0, 1, 2, 3 или 4;
 - L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на - C_{y-} , - O_{y-} ,
- 25 -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-, где:

каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично

30 ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8- 10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

10 L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, - CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -

15 CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-;

R^X обозначает водород, R^A, -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;

 R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , - CH_2CO_2R или - CH_2OCO_2R ; кольцо C представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5- 10-членный

гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

d

5

20

 R^w обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂,

OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; w равно 0, 1, 2, 3 или 4; и п равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-f:

I-f

или его фармацевтически приемлемой соли, в которой:

 X^4 , X^5 и X^6 все независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-,

5

15

20

25

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены,

содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^6 обозначает водород или R^A ;

числа следующих: азот, кислород и сера;

10

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу,

- 5 выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из
- кольцо D выбрано из числа следующих: фенил, 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа
- 15 следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 R^7 обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -

OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R; р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на - C_{y-} , - O_{y-} ,

25 -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-, где:

каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично

30 ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот,

кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8- 10-

10 L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, - CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;

членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

О обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -О-, -

15 CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-;

Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_y$ -, где:

у равно 1, 2 или 3;

5

20

25

 R^{X} обозначает водород, R^{A} , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;

 R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R;

 R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^A , или:

 R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо; кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5- 10-членный

- гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;
- 30 кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-

членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^{W} обозначает водород, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)_R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NP(O)R₂, -NP(O)R₂, -NP(O)(OR)₂, -NP(O)(OR)₂

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)NR₂-

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)OR-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)R-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)NR₂-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -P(O)NR₂-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^1 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах



В некоторых вариантах осуществления X^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, \mathbf{X}^2 обозначает атом углерода или атом кремния.

В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом углерода. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом кремния.

В некоторых вариантах осуществления X^2 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-.

В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает - CR_2 -. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -NR-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -S-. В некоторых вариантах осуществления X^3 обозначает -S-.

В некоторых вариантах осуществления X^3 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^4 , X^5 и X^6 все независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа

следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-,

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -CR2-. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает -S(O)2-. В некоторых

вариантах осуществления X^4 обозначает X^4 . В некоторых вариантах

осуществления X^4 обозначает X^5 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^5 обозначает X^5

обозначает $-S(O)_2$ -. В некоторых вариантах осуществления X^5 обозначает

. В некоторых вариантах осуществления X^5 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -CR2-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает -S(O)-. В некоторых

вариантах осуществления X^6 обозначает \checkmark . В некоторых вариантах

осуществления X^6 обозначает . В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает . В некоторых вариантах осуществления X^6 обозначает

$$\checkmark$$

5

10

15

20

25

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^1 обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -NR₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)NR₂OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SiR₃ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу.

В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)NR₂OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)NR₂OR. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -P(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂. В некоторых вариантах осуществления R^1 обозначает -SiR₃. В некоторых

вариантах осуществления R^1 обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенную алифатическую C₁-C₆-углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 3 - 7 - членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R обозначает необязательно замещенное 5 - 6 - членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 - 4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4 - 11 - членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или

гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5

10

15

20

25

30

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^2 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)R₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R² обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R² обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R² обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NR $_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -SiR $_3$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -S(O)R, -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R² обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает - $CR_2NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает - $CR_2NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R² обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает $-OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает - $OP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает - $OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает - $OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R² обозначает -NRC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRS(O)₂R. В некоторых вариантах

осуществления R^2 обозначает -NP(O) R_2 . В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRP(O)(OR) $_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRP(O)(OR)NR $_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRP(O)(NR $_2$) $_2$. В некоторых вариантах осуществления R^2 обозначает -NRS(O) $_2$ R.

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^2$ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5

10

15

20

25

30

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, m равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3. В некоторых вариантах осуществления m равно 4.

В некоторых вариантах осуществления m выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_6 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенное 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления R^A обозначает необязательно замещенное 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из

числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления

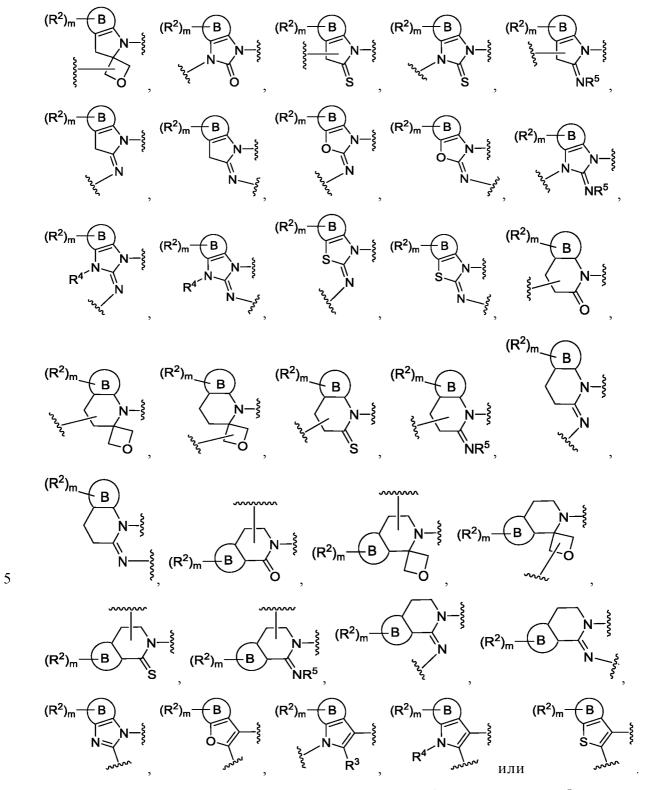
$$R^A$$
 обозначает

5

10

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^{\bf A}$ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо, выбранное из



В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

$$(R^2)_m$$
 N

собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

$$(R^2)_m \xrightarrow{\mathcal{B}} N \xrightarrow{\xi}$$

представляет собой

В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m \xrightarrow{R^4} B$$

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых

5 вариантах осуществления кольцо А представляет собой в некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m \xrightarrow{P^{r}} B$$

$$0 \qquad N \xrightarrow{\S}$$

$$S$$

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

$$(R^2)_m \xrightarrow{r^4} B N \xrightarrow{\S}$$

собой

10

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

$$(R^2)_m \xrightarrow{\mathcal{M}} B$$

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m$$
 B
 $N-\xi$

кольцо А представляет собой

NR⁵ . В некоторых вариантах

$$(R^2)_m$$
 В $N-\xi$ NR^5 В некоторых

осуществления кольцо А представляет собой

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 B
 $N-\frac{5}{5}$

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

$$(R^2)_m$$
 B
 $N \rightarrow \S$

5 собой

10

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m$$
 B
 $N \rightarrow S$

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

$$(R^2)_m$$
 B
 $N = \frac{1}{5}$
 NR^5

осуществления кольцо А представляет собой

NR⁵ . В некоторых

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 B
 O

В некоторых вариантах осуществления кольцо А

$$(R^2)_m = \begin{pmatrix} N - \frac{1}{2} \\ S \end{pmatrix}$$

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m$$
 B
 $N-\frac{1}{2}$
 NR^5

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 B
 R^3

5 вариантах осуществления кольцо А представляет собой R³ некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой

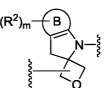
. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

10 кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах



осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых

вариантах осуществления кольцо А представляет собой чекоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 N
 N

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой

5

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой

⁵ . В некоторых вариантах осуществления

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

$$(R^2)_m - B$$

$$N - \xi$$

$$N - \xi$$

осуществления кольцо А представляет собой

В некоторых

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой

10

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

 $(R^2)_m - B \\ N - \xi$

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

(R²)_m B N S N S

осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых

R²)_m B N S N S B

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

5 некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

R²)_m B N-S

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

(R²)_m B N-S

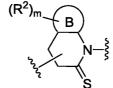
собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

(R²)_m B N-5

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления



кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

$$(R^2)_m$$
 B
 $N-\frac{5}{2}$
 NR^5 В некоторых

осуществления кольцо А представляет собой

вариантах осуществления кольцо А представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

собой

5

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

$$(R^2)_m$$
 B $N-\xi$

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m$$
 B
 N
 O

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых

$$(R^2)_m$$
 B NR^5 B

вариантах осуществления кольцо А представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 $N-\frac{5}{2}$
 N

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А

представляет собой

В некоторых вариантах осуществления

$$(R^2)_m \xrightarrow{B} N \xrightarrow{\xi}$$

кольцо А представляет собой

. В некоторых вариантах

осуществления кольцо А представляет собой

. В некоторых

$$(R^2)_m$$
 R^3
 B

вариантах осуществления кольцо А представляет собой ^ξ R³ . Е некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой

$$(R^2)_m$$
 B R^4 N

5

10

15

. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет

В некоторых вариантах осуществления кольцо А выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления кольцо В выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^3 выбран из группы, включающей водород, галоген, -OR, $-NR_2$ или -SR.

В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает водород, галоген. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^3 обозначает -SR.

В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^3 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^4 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -NO2. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -NR2. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -S(O)2R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -S(O)2R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -OOOR. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -OOOR.

 $C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает - $OC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -NRC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает - $NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает - $NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^4 обозначает - $NRC(O)R_2$.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R^4 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^5 обозначает -CN.

В некоторых вариантах осуществления R^5 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, \mathbf{R}^6 обозначает водород или \mathbf{R}^A .

В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает этил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает этил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает н-пропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^6 обозначает циклопентил.

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^6$ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^7 обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R⁷ обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^7 обозначает -S(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -S(O)₂NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает - $C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления R⁷ обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -OC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NRC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NRC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает -NRS(O) $_2$ R. В некоторых вариантах осуществления R 7 обозначает

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^7$ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, р равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления р равно 0. В некоторых вариантах осуществления р равно 1. В некоторых вариантах осуществления р равно 2. В некоторых вариантах осуществления р равно 3. В некоторых вариантах осуществления р равно 4.

В некоторых вариантах осуществления р выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где

0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)NR- или -P(O)NR₂-.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L обозначает двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-.

В некоторых вариантах осуществления L обозначает - CH_2 -. В некоторых вариантах осуществления L обозначает - CH_2CH_2 -. В некоторых вариантах осуществления L обозначает - CH_2NH -. В некоторых вариантах осуществления L обозначает - $CH_2CH_2CH_2$ -. В некоторых вариантах осуществления L обозначает - $CH_2CH_2CH_2$ -. В некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L обозначает вариантах осуществления L обозначает вариантах осуществления L обозначает

В некоторых вариантах осуществления L обозначает 3. В некоторых

вариантах осуществления L обозначает . В некоторых вариантах

осуществления L обозначает . В некоторых вариантах

осуществления L обозначает у В некоторых вариантах

осуществления L обозначает N-O . В некоторых вариантах

осуществления L обозначает

5

10

15

20

вариантах осуществления L обозначает

вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

5 некоторых вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

. B

некоторых вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

В некоторых вариантах осуществления L обозначает

10

. В некоторых вариантах осуществления L

обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления L обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

5 . В некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L

обозначает

обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления L обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления L обозначает

10 некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L

. В некоторых вариантах

осуществления L обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления L обозначает

. B

некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L обозначает

5

10

. В некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L

. В некоторых вариантах осуществления L

. В некоторых вариантах осуществления L

обозначает . В некоторых вариантах осуществления L

. В некоторых вариантах осуществления обозначает

L обозначает . В некоторых вариантах

вариантах осуществления L обозначает

В

вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

5 В некоторых вариантах осуществления L обозначает

. В некоторых вариантах осуществления L

. В некоторых вариантах осуществления L

обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления L обозначает

10

. В некоторых

вариантах осуществления L обозначает

некоторых вариантах осуществления L обозначает

В некоторых вариантах осуществления L обозначает

В некоторых

5

10

вариантах осуществления L обозначает

вариантах осуществления L обозначает

В некоторых вариантах

вариантах осуществления L обозначает

осуществления L обозначает

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления L выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Без наложения ограничений, схемой присоединения L к STAT и LBM, например, если L обозначает 3, может являться

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый -Сунезависимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический ариленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8- 10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает необязательно замещенный 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или cepa.

В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает В некоторых

вариантах осуществления -Су- обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления -Су- обозначает

. В некоторых вариантах

. В некоторых вариантах осуществления -Су- обозначает

осуществления -Су- обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления -Су- обозначает

5

. В некоторых вариантах

осуществления -Су- обозначает

5

10

15

. В некоторых вариантах

осуществления -Су- обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления -Су- обозначает

. В некоторых вариантах

В некоторых вариантах осуществления -Су- выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, - CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-.

В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -C(O)CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает

В некоторых вариантах осуществления L^1 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^2 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^2 , независимо заменены на -O-, -NR-, -

5

10

25

30

В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L^2 обозначает двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^2 , независимо заменены на -O-, -

В некоторых вариантах осуществления L^2 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, - CR_2 -, - CF_2 -, -CFR-, -C(O)-, - OCR_2 и -C(S)-.

В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -O-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -OCR₂. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CF₂-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -CFR-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления Q обозначает -C(S)-.

В некоторых вариантах осуществления Q выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_v$ -.

В некоторых вариантах осуществления Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_v$ -. В некоторых вариантах осуществления Y обозначает - CH_2 -

. В некоторых вариантах осуществления У обозначает

В некоторых вариантах осуществления Y выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, у равно 0, 1, 2 или 3.

В некоторых вариантах осуществления у равно 0. В некоторых вариантах осуществления у равно 1. В некоторых вариантах осуществления у равно 2. В некоторых вариантах осуществления у равно 3.

В некоторых вариантах осуществления у выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_x$ -.

В некоторых вариантах осуществления X обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_x$ -. В некоторых вариантах осуществления X обозначает

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления X выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, x равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

В некоторых вариантах осуществления х равно 0. В некоторых вариантах осуществления х равно 1. В некоторых вариантах осуществления х равно 2. В некоторых вариантах осуществления х равно 3. В некоторых вариантах осуществления х равно 4. В некоторых вариантах осуществления х равно 5.

В некоторых вариантах осуществления х выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^X обозначает водород, R^A , - $(CR_2)_{1-3}OCONR_2$ или - $(CR_2)_{1-3}CONR_2$.

В некоторых вариантах осуществления R^X обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^X обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^X обозначает - $(CR_2)_{1-3}OCONR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^X обозначает - $(CR_2)_{1-3}CONR_2$. В некоторых вариантах

осуществления
$$R^X$$
 обозначает NH_2

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R^X выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , - CH_2CO_2R или - CH_2OCO_2R .

В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает - CH_2CO_2R . В некоторых вариантах осуществления R^{y1} обозначает - CH_2OCO_2R . В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает - CH_2CO_2R . В некоторых вариантах осуществления R^{y2} обозначает - CH_2CO_2R . В некоторых вариантах

осуществления
$$R^X$$
 обозначает . В некоторых вариантах

В некоторых вариантах осуществления R^{y1} и R^{y2} выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^A , или R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{z2} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{z2} обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^{z1} и R^{z2} циклически

связаны и образуют необязательно замещенное конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает -CH2CH2OH. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает метил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает изопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает н-пропил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает трет-бутил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает циклопропил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает циклопентил. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} обозначает циклопентил. В некоторых вариантах

осуществления R^{z1} обозначает N В некоторых вариантах

5

10

15

20

25

осуществления R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью и образуют конденсированное 8-членное гетероциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью необязательно замещенного - $(CH_2)_x$ -, где 1-2 метиленовые группы, содержащиеся в - $(CH_2)_x$, необязательно заменены на двухвалентную группу, выбранную из числа следующих: -NR-, -N(COR)-, -N(CO₂R)-, -N(SO₂R)-, -N(CONR₂)- и -N(SO₂NR₂)-. В некоторых вариантах осуществления R^{z1} и R^{z2}

циклически связаны с помощью . В некоторых вариантах

осуществления R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью

В некоторых вариантах осуществления R^{z1} и R^{z2} выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5- 10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4

гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный фениленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный нафтиленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный 5- 10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный 5- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный 5- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо С выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо D выбрано из числа следующих: фенил, 4- 11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 4- 11- членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо D выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой фениленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой . В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой

5

10

15

20

25

. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е

. В некоторых вариантах осуществления

В некоторых вариантах

осуществления кольцо Е представляет собой

. В некоторых

вариантах осуществления кольцо Е представляет собой

В

5 некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо Е представляет

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е

представляет собой

10

. В некоторых вариантах осуществления кольцо

Е представляет собой

5

10

15

20

25

. В некоторых вариантах осуществления

кольцо Е представляет собой

. В некоторых вариантах

В некоторых вариантах осуществления кольцо Е выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо F представляет собой необязательно замещенное конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: 6-членный арил, 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 6-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 5- 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой необязательно замещенный 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо F представляет собой 6-членный арил.

В некоторых вариантах осуществления кольцо F выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо G представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из числа 5- 9-членных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклилов.

В некоторых вариантах осуществления кольцо G представляет собой необязательно замещенное кольцо, выбранное из числа 5- 9-членных насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклилов.

В некоторых вариантах осуществления кольцо G выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

5

10

15

20

25

30

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо Н отсутствует или представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: фенил, 5- 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Н отсутствует. В некоторых вариантах осуществления кольцо Н представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо Н представляет собой 5- 9-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо Н представляет собой 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо Н выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^W обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -NP(O)(OR)₂, -NP(O)(OR)₂,

В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает R^A . В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -SR. В некоторых вариантах

осуществления R^w обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -SiR $_3$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -S(O) $_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{w} обозначает $-S(O)_{2}NR_{2}$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -S(O)R, -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления 5 R^{w} обозначает -C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{w} обозначает -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает - $CR_2NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает - $CR_2NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OC(O)NR₂. В некоторых 10 вариантах осуществления R^w обозначает -OP(O) R_2 . В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OP(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -OP(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRC(O)OR. В некоторых вариантах 15 осуществления R^w обозначает -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRS(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает - $NP(O)R_2$. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRP(O)(OR)NR₂. В 20 некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRP(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^w обозначает -NRS(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R^w выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

25

30

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, w равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления w равно 0. В некоторых вариантах осуществления w равно 1. В некоторых вариантах осуществления w равно 2. В некоторых вариантах осуществления w равно 3. В некоторых вариантах осуществления w равно 4.

В некоторых вариантах осуществления w выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, R^v обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -

 $S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, $-CR_2NRC(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, -O

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает R^{A} . В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -SiR₃. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает $-S(O)_{2}R$. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает $-S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -S(O)R, -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -C(O)NROR. В некоторых вариантах осуществления R^{V} обозначает - $CR_2NRC(O)R$. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает - $CR_2NRC(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -OC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -OP(O) R_{2} . В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает - $OP(O)(OR)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает - $OP(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -NRC(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^{V} обозначает -NRC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -NRC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -NRS(O)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^v обозначает -NP(O) R_2 . В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -NRP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -NRP(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает -NRP(O)(NR₂)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{v} обозначает $-NRS(O)_2R$.

В некоторых вариантах осуществления R^{v} выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, v равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления v равно 0. В некоторых вариантах осуществления v равно 1. В некоторых вариантах осуществления v равно 2. В некоторых вариантах осуществления v равно 3. В некоторых вариантах осуществления v равно 4.

5

15

В некоторых вариантах осуществления v выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, п равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления п равно 0. В некоторых вариантах осуществления п равно 1.

В некоторых вариантах осуществления п выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

NH NH

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

room N N N N O

. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

Property of H B

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

production of the second of th

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

5

Start O N ... O N ...

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

NIII O H

некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

Как описано выше, другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы I-g:

STAT
$$L$$
 N L^3 M $R^{7a})_q$ $I-g$

или его фармацевтически приемлемая коль, в которой:

5

$$(R^{7a})_{q} \qquad (R^{7a})_{q} \qquad (R^{$$

кольцо М выбрано из числа следующих:

5

10

15

20

 X^1 , X^6 и X^7 независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CH₂-, -CHCF₃-, -SO₂-, -S(O)-, -P(O)R-, -

 X^3 и X^5 независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR2-, -NR-, -O-, -S- или -SiR2-;

 X^4 обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4- 7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или: две группы R, присоединенные к одному и тому же атому азота, взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, в дополнение к атому азота, к

которому они присоединены, содержащее 0-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, - $OR, -SR, -NR_2, -SiR_3, -S(O)_2R, -S(O)_2NR_2, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR_2, -S(O)_2NR_2, -S(O)_2NR_2$ C(O)N(R)OR, $-C(R)_2N(R)C(O)R$, $-C(R)_2N(R)C(O)N(R)_2$, -OC(O)R, $-OC(O)N(R)_2$, $-OC(O)N(R)_2$, -OC(O) $OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$, $-OP(O)(NR_2)_2$ -, -N(R)C(O)OR, -5 N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)S(O)_2R$, $-NP(O)R_2$, $-N(R)P(O)(OR)_2$, -N(R)P(O) $N(R)P(O)(OR)NR_2$, $-N(R)P(O)(NR_2)_2$ или $-N(R)S(O)_2R$; каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая С₁-С₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое 10 кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5- 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера; каждый R^{7a} независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -15 S(O)R, $-S(O)_2R$, $-NR_2$, $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)(NR_2)OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)R_2$, -Si(O $Si(OH)_2R$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 углеводородную группу; или R^{7a} и X^1 или X^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или 20 гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера; две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, 25 содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера; две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое 30 кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 7-13-членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо

или спиросочлененное гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3

гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера;

кольцо N выбрано из числа следующих: 6- 10-членный арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил, 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

5

10

15

20

25

30

L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -

P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂; каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8- 10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил,

содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4- 11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5- 6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8- 10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; $L^3 \ \text{обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или}$ разветвленную, насыщенную или ненасыщенную $C_1\text{-}C_3\text{-}$ углеводородную цепь,

где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂- или -(C)=CH-;

р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

5 q рано 0, 1, 2, 3 или 4; и

10

15

20

25

30

STAT обозначает связывающий STAT3 фрагмент.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^1 , X^6 и X^7 независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CH₂-, -C(R)₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CH(R)-, -CH(CF₃)-

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X¹, X^6 и X^7 обозначают -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -C(S)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -СН(СГ₃)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -P(O)(OR)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -P(O)(R)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -P(O)NR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7 обозначают - $S(O)_2$ -. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^1 , X^6 и X^7



В некоторых вариантах осуществления X^1 , X^6 и X^7 независимо выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^2 обозначает атом углерода, атом азота или атом кремния.

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом углерода. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом азота. В некоторых вариантах осуществления X^2 обозначает атом кремния.

В некоторых вариантах осуществления X^2 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^3 и X^5 независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CH₂-, -CR₂-, -NR-, -CF₂-, -CHF-, -S-, -CH(R)-, -SiR₂- или -O-.

В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -CH₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -CR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -NR-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -CF₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -CHF-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -S-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -CH(R)-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -SiR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -SiR₂-. В некоторых вариантах осуществления один или большее количество X^3 и X^5 обозначают -SiR₂-. В обозначают -O-.

В некоторых вариантах осуществления X^3 и X^5 независимо выбраны из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, X^4

обозначает трехвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих:

В некоторых вариантах осуществления Х⁴ обозначает

некоторых вариантах осуществления X^4 обозначает . В некоторых

вариантах осуществления X^4 обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

осуществления X⁴ обозначает

5

10

15

20

25

 R^{7a} S^{S} . B некоторых вариантах осуществления X^{4} обозначает

В некоторых вариантах осуществления X^4 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, каждый R^{3a} независимо обозначает водород, дейтерий, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -Si(OH)₂R, -Si(OH)R₂, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)N(R)OR, -C(R)₂N(R)C(O)R, -C(R)₂N(R)C(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂-, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)NR₂, -N(R)S(O)₂R, -NP(O)R₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)P(O)(OR)₂, -N(R)S(O)₂R.

В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает R^{A} . В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -NO₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -Si(OH)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -Si(OH)R₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -SiR₃. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает - $S(O)_2NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -C(O)OR. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает - $C(O)NR_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -C(O)N(R)OR. В некоторых вариантах

осуществления R^{3a} обозначает -C(R)₂N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -C(R)₂N(R)C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OC(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OC(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OP(O)R₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OP(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OP(O)(OR)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -OP(O)(NR₂)₂-. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -N(R)C(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -N(R)C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -N(R)C(O)NR₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -N(R)P(O)(OR)₂. В некоторых вариантах осуществления R^{3a} обозначает -N(R)P(O)(OR)₂.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления ${\bf R}^{3a}$ выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это в общем определено выше, каждый R^{7a} независимо обозначает водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -N(R)₂, -P(O)(R)₂, -P(O)(OR)₂, -P(O)(NR₂)OR, -P(O)(NR₂)₂, -Si(OH)R₂, -Si(OH)₂R, -SiR₃ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу, или \mathbb{R}^{7a} и \mathbb{X}^1 или \mathbb{X}^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5-7членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3- 6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 7-13-членное

насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спиросочлененное гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает водород. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает дейтерий. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает галоген. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -CN. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -OR. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -SR. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -S(O)R. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает $-S(O)_2R$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -NR2. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает - $Si(R)_3$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает - $P(O)(R)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает - $P(O)(OR)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает - $P(O)(NR_2)OR$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает - $P(O)(NR_2)_2$. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -Si(OH) R_2 . В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает -Si(OH)₂R. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} обозначает необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} и X^1 или X^3 , взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 5- 7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-6-членное спиросочлененное кольцо или 4-7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах

осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к соседним атомам углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 7- 13- членное насыщенное, частично ненасыщенное, мостиковое гетероциклическое кольцо или спиросочлененное гетероциклическое кольцо, кольцо, содержащее 1- 3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из группы, включающей водород, галоген, -CN, -OR, -NR₂ или C₁-C₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{7a} выбран из группы, включающей водород, галоген, -CN или C₁-C₄-алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 обозначает фтор. В некоторых вариантах осуществления две группы R^{7a} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют 3- или 4-членное спиросочлененное кольцо.

В некоторых вариантах осуществления \mathbb{R}^7 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо N представляет собой кольцо, выбранное из числа следующих: 6-10-членный арил или гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил, 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера, или 5-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой 6- 10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой 6- 10-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил. В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой 5- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера. В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой 5-

членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: бор, азот, кислород, кремний или сера.

В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой изохинолин. В некоторых вариантах осуществления кольцо N представляет собой имидазо[1,2-а]пиридин.

В некоторых вариантах осуществления кольцо N выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, кольцо М

$$(R^{7a})_q$$
 $(R^{7a})_q$ $(R$

выбрано из числа следующих:

5

10

В некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой

х х м NH собой О . В некоторых вариантах осуществления кольцо М

представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления кольцо

15 М представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

кольцо М представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления

кольцо М представляет собой

5

10

15

. В некоторых вариантах

осуществления кольцо М представляет собой

. В некоторых

вариантах осуществления кольцо М представляет собой

. В некоторых

вариантах осуществления кольцо М представляет собой

. В некоторых

вариантах осуществления кольцо М представляет собой

некоторых вариантах осуществления кольцо М представляет собой

В некоторых вариантах осуществления кольцо М выбрано из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, L^3 обозначает ковалентную связь или двухвалентную линейную или разветвленную, насыщенную или ненасыщенную C_1 - C_3 -углеводородную цепь, где 1-2 метиленовых звена, содержащихся в цепи, независимо и необязательно заменены на -O-, -C(O)-, -C(S)-, -C(R)₂-, -CH(R)-, -C(F)₂-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂- или -(C)=CH-;

В некоторых вариантах осуществления L³ обозначает ковалентную связь. В некоторых вариантах осуществления L³ обозначает алифатическую C₁-C₃углеводородную группу. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает - CH_2 -. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -C(D)(H)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает - $C(D)_2$ -. В некоторых вариантах осуществления L³ обозначает -CH₂CH₂-. В некоторых вариантах осуществления L^1 обозначает -NR-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает - CH_2NR_- . В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает - O_- . В некоторых вариантах осуществления L³ обозначает -CH₂O-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -S-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -OC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -C(O)O-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -C(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -S(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает $-S(O)_2$ -. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -NRS(O)₂-. В некоторых вариантах осуществления L^{3} обозначает - $S(O)_{2}NR$ -. В некоторых вариантах осуществления L^{3} обозначает -NRC(O)-. В некоторых вариантах осуществления L^3 обозначает -C(O)NR-.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления L^3 выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, р равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления р равно 0. В некоторых вариантах осуществления р равно 1. В некоторых вариантах осуществления р равно 2. В некоторых вариантах осуществления р равно 3. В некоторых вариантах осуществления р равно 4.

В некоторых вариантах осуществления р выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

Как это определено выше и описано в настоящем изобретении, q равно 0, 1, 2, 3 или 4.

В некоторых вариантах осуществления q равно 0. В некоторых вариантах осуществления q равно 1. В некоторых вариантах осуществления q равно 2. В некоторых вариантах осуществления q равно 3. В некоторых вариантах осуществления q равно 4.

В некоторых вариантах осуществления q выбран из числа указанных в приведенной ниже таблице 1.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-g, в которой связывающий STAT3 фрагмент

5 представляет собой связывающий STAT3 фрагмент формулы I-а - I-f, например,

10 или его фармацевтически приемлемой соли, где каждая переменная является такой, как определено и описано в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

. В некоторых вариантах осуществления LBM обозначает

$$\bigvee_{N} \bigvee_{O}^{N} \bigvee_{N}^{N} H$$

5

10

В некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

5

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

5 вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

5

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

5 некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

5 осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

осуществления STAT обозначает

вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

5

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

5 осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления

5 STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

5 осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

5

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

В некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

5

. В некоторых вариантах осуществления STAT

обозначает В некоторых вариантах осуществления

STAT обозначает

. В некоторых вариантах

осуществления STAT обозначает

. В некоторых

вариантах осуществления STAT обозначает

некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления STAT обозначает

. В некоторых вариантах осуществления STAT

5 обозначает

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют собой

$$(R^2)_m$$
, п равно 1 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-1:

I-a-1

5

10

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют собой

С(О)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-а-2:

$$C$$
 $R^{y_1}O$
 $R^{y_2}O$
 $R^{y_$

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

$$(R^2)_m$$
 , Y обозначает , R^{z^2} обозначает водород, n

равно 1 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-3:

5

10

15

20

собой

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} и R^{z1} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

I-a-3

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют собой

$$(R^2)_m$$
, R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью , у обозначает $(R^2)_m$, п равно 1 и Q обозначает $(R^2)_m$, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-4:

I-a-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют собой

$$(\mathbb{R}^2)_{\mathsf{m}}$$
, кольцо C представляет собой , п равно 1 и

10 Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-5:

I-a-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют собой

$$(\mathbb{R}^2)_{\mathsf{m}}$$
 , п равно 1, \mathbb{L}^1 обозначает , кольцо Е представляет

собой фениленил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-6:

I-a-6

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, кольцо C, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению I-а, в которой X^1, X^2, X^3, R^1 и кольцо A представляют собой

$$(R^2)_m$$
 , R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью , Y

обозначает , п равно 1 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-a-7:

5

10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, R^7 обозначает , п равно 1 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-1:

10 I-b-1

5

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^4 , X^5 , X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, Y, R^w , W, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, R^7 обозначает , R^X обозначает , R^X обозначает , R^X обозначает , R^X обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-2:

$$R^{y_1}O$$
 R^{z_1} R^{z_2} R^{z_2} R^{z_2} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_2} R^{z_1} R^{z_2} R^{z_1} R^{z_2} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_1} R^{z_2} R^{z_1} $R^{$

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

10

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, R^7 обозначает , Y обозначает , n равно 1, и X^4 , X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-3:

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} и R^{z1} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

20 равно 1,
$$R^7$$
 обозначает , R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью

, у обозначает , п равно 1, и
$$X^4$$
, X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-4:

I-b-4

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

10

15

20

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, R^7 обозначает , кольцо C представляет собой , правно 1, и X^4 , X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-5:

I-b-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, \mathbb{R}^7 обозначает , п равно 1, \mathbb{L}^1 обозначает , кольцо Е представляет собой фениленил, и \mathbb{X}^4 , \mathbb{X}^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-6:

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, кольцо C, X, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

равно 1, R^7 обозначает , R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью

$$(X, Y)$$
, Y обозначает (X, Y) , n равно 1, и (X, Y) и Q обозначают -C(O)-,

как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-7:

5

10

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: Х⁶, R⁶, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы І-ь, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

, n равно 1 и L^1 обозначает равно 1, \mathbb{R}^7 обозначает показано, при этом образуется соединение формулы I-b-8:

5

10

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^4 , X^5 , X^6 , R^6 , L, кольцо C, кольцо E, Q, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-b, в которой кольцо D представляет собой фенил, р

, n равно 1, L^1 обозначает \checkmark о равно 1, \mathbb{R}^7 обозначает обозначают -С(О)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-b-9:

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-с, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

собой
$$(R^2)_m$$
, X обозначает $(R^2)_m$, X обозначает $(R^2)_m$, (R^2)

I-c-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^2 , кольцо C, кольцо H, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v и v, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-с, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

$$(\mathbb{R}^2)_{\mathsf{m}}$$
, кольцо C представляет собой $(\mathbb{R}^2)_{\mathsf{m}}$, X

обозначает \cdot , Y обозначает -CH₂-, кольцо F представляет собой 6-членный арил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-c-2:

$$R^{y1}O$$
 $R^{y2}O$
 R^{y

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^2 , кольцо H, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v и v, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

10

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-с, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

собой
$$(R^2)_m$$
, L^2 обозначает $(R^2)_m$, кольцо $(R^2)_m$, к

собой 6-членный арил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-c-3:

I-c-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, кольцо C, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v и v, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

15

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-d, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

$$(R^2)_m$$
 , п равно 1, Y обозначает , кольцо G

10 представляет собой 8-членный гетероциклил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-d-1:

I-d-1

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , L^2 , кольцо C, кольцо H, кольцо E, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v , v, R^w и w, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-d, в которой X^1, X^2, X^3, R^1 и кольцо A представляют

$$(R^2)_m$$
 , п равно 1, Y обозначает , кольцо G

представляет собой 8-членный гетероциклил, кольцо С представляет собой

собой

5

10

I-d-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , L^2 , кольцо H, кольцо E, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v , v, R^w и w, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-d, в которой $X^1,\,X^2,\,X^3,\,R^1$ и кольцо A представляют

$$(R^2)_m$$
 , n равно 1, Y обозначает , кольцо G

представляет собой 8-членный гетероциклил, L² обозначает Н , кольцо Н представляет собой фенил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-d-3:

I-d-3

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v , v, R^w и w, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-d, в которой X^1 , X^2 , X^3 , R^1 и кольцо A представляют

собой
$$(R^2)_m$$
, п равно 1, Y обозначает , кольцо G

10 представляет собой 8-членный гетероциклил, кольцо Е представляет собой циклогексил, w равно 0 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-d-4:

$$\begin{array}{c|c} R^{y1}O & O & O \\ R^{y2}O & P & O & O \\ \hline \\ R^{x} & O & O & NH \\ \hline \\ R^{y}O & P & O & NH \\ \hline \\ R^{y}O & O & O \\ \hline \\ R^{y}O & O$$

I-d-4

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^2 , m, L, L^2 , кольцо C, кольцо H, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^v и v, по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-е, в которой кольцо D представляет собой фенил, р равно

 $1, R^7$ обозначает , п равно 1, и X^4, X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-e-1:

I-e-1

5

10

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, кольцо F, X, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-е, в которой кольцо D представляет собой фенил, р равно

 $1, R^7$ обозначает , n равно 1, X обозначает , Y обозначает -CH₂-, кольцо F представляет собой 6-членный арил, и X^4, X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-e-2:

I-e-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-f, в которой кольцо D представляет собой фенил, р равно

 $1, \mathbb{R}^7$ обозначает , п равно 1 и \mathbb{L}^1 обозначает , как это показано, при этом образуется соединение формулы I-f-1:

10 I-f-1

5

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^4 , X^5 , X^6 , R^6 , L, кольцо C, кольцо E, Q, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-f, в которой кольцо D представляет собой фенил, р равно

1, R^7 обозначает , п равно 1, L^1 обозначает , и X^4 , X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-f-2:

I-f-2

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

5

10

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-f, в которой кольцо D представляет собой фенил, р равно

1,
$$R^7$$
 обозначает , R^{z1} и R^{z2} циклически связаны с помощью , У обозначает , п равно 1, L^1 обозначает , и X^4 , X^5 и Q обозначают -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формулы I-f-3:

I-f-3

15 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: X^6 , R^6 , L, кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-g, в которой q рано 0 и кольцо M, L^3 , кольцо N

представляют собой
$$(R^{3a})_p$$
 или $(R^{3a})_p$, и STAT

5 равно 1 и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формул I-g-1 или I-g-2:

I-g-2

10

15

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{3a} , p, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, Y, R^w , w, R^x , R^{y1} , R^{y2} , R^{z1} и R^{z2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-g, в которой q рано 0 и кольцо M, L^3 , кольцо N

представляют собой
$$(R^{3a})_p$$
 или $(R^{3a})_p$, и STAT $(R^{y_1})_p$ $(R^{y_2})_p$ $(R^y)_v$ $(R^y)_v$

У обозначает -CH₂-, кольцо F представляет собой 6-членный арил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формул I- g-3 или I-g-4:

$$(R^{v})_{v} - H - L^{2} - NH$$

I-g-4

10 или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{3a} , p, L, L^2 , кольцо C, кольцо H, R^v , v, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-g, в которой q рано 0 и кольцо M, L^3 , кольцо N

представляют собой
$$(R^{3a})_p$$
 или $(R^{3a})_p$, и STAT

$$R^{y1}O - P - Q - C$$
 $R^{y2}O$
 R^{x}
 $R^{y2}O$
 R^{y

обозначает

5

обозначает , кольцо G представляет собой 8-членный гетероциклил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формул I-g-5 или I-g-6:

I-g-5

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{3a} , p, L, L^1 , L^2 , кольцо C, кольцо H, кольцо E, R^v , v, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I-g, в которой q рано 0 и кольцо M, L^3 , кольцо N

представляют собой
$$(R^{3a})_p$$
 или $(R^{3a})_p$, и STAT

обозначает

5

10

, где п равно 1, Х обозначает

, Y обозначает - CH_2 -, кольцо F представляет собой 6-членный арил и Q обозначает -C(O)-, как это показано, при этом образуется соединение формул I-g-7 или I-g-8:

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ NH & O & R^X \\ \hline \\ O & C & \\ O & O \\ \hline \\$$

I-g-7

$$\begin{array}{c|c}
& & & \\
& & & \\
NH & O & R^{X} & \\
\hline
& & & \\
O & & & \\
& & & \\
O & & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& & & \\
& &$$

I-g-8

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой все следующие: R^{3a} , p, L, L^1 , кольцо C, кольцо E, R^w , w, R^x , R^{y1} и R^{y2} , по отдельности или в комбинации являются такими, как определено выше, и описано в приведенных в настоящем изобретении вариантах осуществления.

Типичные соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, указаны в приведенных ниже таблице 1 и таблице 1А.

10 Таблица 1. Типичные соединения

5

I-№	Структура
I-1	HO HO O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-2	HO P NH NH O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-№	Структура
I-3	HO HO PO OH
I-4	HO PO HO O HO O HO O O O O O O O O O O O
I-5	HO NH NH HN OH
I-6	HO PO NH NH O NH O NH O NH O NH O NH O N
I-7	HO NH NH O NH HN OH

I-№	Структура
I-8	
	HO NH NH OH OH
I-9	NI—
1.10	HO NH NH HN OH
I-10	
	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
I-11	
	OHO

I-№	Структура
I-12	N S
	O _{NH2}
	HO O HN O HN O HN O HN O N N N N N N N N
I-13	OH S
	O NH ₂
	HO O HN O HN O OH
I-14	
	HO O HN O CI HN O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-15	Q _S NH ₂
	HO O HN O HN O OH
	On

I-№	Структура
I-20	HO NHO NHO
I-21	HO HN O HN O
I-22	HO NH O HIN O
I-23	O OHOH HN H ₂ N O NH HN O NH NH

I-№	Структура
I-34	H ₂ N O
	- FO
	ÇI , I OH
	HNO CI OH
	HN TO
	H HN···〈 〉
	O N
	HO P
	HO'PO N
I-25	N-
	0=1,
	, N.
	O HN'''
	$O \Rightarrow O \Rightarrow O$
	HO HN
I-26	0
1 20	
	NH N-1.
	H_2N
	Ö HŅ N
	NH
	N N N
	0 = 0
	P−OH N O
I-27	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
1-2/	NH O O H
	HN
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	CI NH
	ONH ₂
	HO PO OH
I-28	Q Q
	HN NH O O H
	O CI NH NH
	HO-PO OH
	он о

I-№	Структура
I-29	$H_2N_{\bigcirc}O$
	N N
	NHO N NO
	HN O H
)=0
	HN
	<i>,</i> , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	O P OH HO OH
I-30	по
	O OH
	О=(_, ОН
	N PO ON N PO
	HN O
	$O = \begin{pmatrix} NH_2 & N & N & NH & NH & NH & NH & NH & NH $
	0 = 0 = 0 $0 = 0$ $0 = 0$
	HN— HN—
	>
I-31	F/
	N
	N O O
	III O HN
	HN
	O OH
	11 12 1
1.22	O .
I-32	
	POH NH ₂ HN
	$OH \longrightarrow N \longrightarrow $
	OHN OCI
	I HIN LINE TO THE TOTAL THE TOTAL TO THE TOTAL THE TOTAL TO THE TOTAL THE TOTAL TO THE TOTAL TOT
	N N

T Ma	Crawaryas
I-№	Структура
I-33	CI NH ₂ HN HO OH NH OO ONH NO
I-34	O P OH O P OH NH ₂ O NH ₂ O NH O NH
I-35	O OH OH OH OH OH OH OH OH OH OH

I-№	Структура
I-36	HO P
	! >> *
	но
	, N
	s-I
	$H_2N_{\downarrow} O$
	N O HN O HN O HN O HN O HN
	NH NH
	ő oн
I-37	.0
	H ₂ N—
	NH ~
	N=i \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \
	S O N
	HN
	HO-P NH
	HO-P NH
	ő C
I-38	ON OH
	ОН
	HN—
	FO () () () () ()
	NH ₂ HN
	O'S O O NH2 HN NH
	H H H

	T ~
I-№	Структура
I-39	H_2N N N N N N N N N N
1.40	HO-P HO-P HO
I-40	O P OH OH OH ON
I-41	O P OH

I-№	Структура
I-42	
1-42	O OH P OH S HN H ₂ N O NH O
I-43	N O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
	HN O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-44	O P OH

I- №	Структура
I-38 <u>9</u> I-45	O
1-43	O, OH
	ОН
	HN/
	ONH2 HN ON TO
	O CI II NH
I-46	0
1-40	O P OH OH
	ОН
	HN/
	⇒o NN
	NH ₂ HN O D D
	NH NH
	S H N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	b H
I-47	
1-47	O, OH O⇒ P OH
	ОН
	HN-1000
	NH ₂ HN N N O
	NH NH
	-S-HN-
	O HN O NH

I-№	Структура
I-48	O. OH
1-40	O, OH OP OH HN O O NH ₂ O O
1.40	O HN O NH
I-49	HO NH O HN
I-50	NH NH NH NH NH OO OH OO OH OO OH OO OH

I-№	Структура
I-51	, o
	H ₂ N NH
I-52	O _{V OH}
	O P OH
	HN
	ONH2 HN
	NH NH
1.52	0
I-53	
	$H \downarrow O \downarrow H_2N \downarrow O$
	NH CI
	O=P-OH N OHN OHN OHN OHN OHN OHN OHN OHN OHN
	ОН

I-№	Структура
I-54	ĎН
	0~
	N N
	H HN NH O HN
	$0 \Rightarrow \frac{1}{100}$ CI
	HO-P=0
	OH >0
I-55	H ₂ N N
1-33	OH
	H_2N
	l → Àl → H O⊔NÍ
	HO O HN O CI
	HO NO
	N. N
	N N S
I-56	OH OH
1 30	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
	H_2N
	HO O CI N H O HN
	H. N. N.
	N S
	H O
I-57	Q.
	NH O
	H_2N
	O HN'''
	HO HN O
	HO' O

I-№	Структура
I-58	,N
	HO I
	HO-P
	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$
	NH O CI NI, N
	N OH
I-59	O, OH O OH
	о⇒Рон
	N ₂ O
	N O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
	NH ₂ NH
	0= 0= /
)···NH
	HN
I-60	
1-00	но- _p //о
	но
	S S
	NH H₂N O
	HN HN
	O NH CI H U E
	F OHN OHN N
	OH OH
I-61	OH
	NH O O N O CI O HN O HN
	HO-P=O HN
	HO H ₂ N O
	HNN
	N. T.

I-№	Структура
I-62	O, OH OH
	HN-/
	ONH ₂ HN O
	NH NH
I-63	H ₂ N S
	HO HN O HN O HN O OH
I-64	O OH OH OH
	O NH ₂ HN O O O O O O O O O O O O O O O O O O

I-№	Структура
I-65	\O
	HO NH O HN
I-66	O OH P OH NH HN O NH O NH O NH N O NH N O O NH N O O NH N O O NH N O O NH O NH
I-67	H ₂ N O HN O NH O O NH O O O O O O O O O O O

I- <i>№</i>	Структура
I-68	O, OH
	о, он о Р он
	HN
	NH ₂ N N N N
	$0 \longrightarrow 0 \longrightarrow 0$
	O HN HN O
	O HN O
I-69	EN,
	o s
	HO, P
	HO'O NH ON NO
	HO Y Y Y Y Y
	O HN
	$O > N > O > NH_2$
7.70	но
I-70	OH OH
	ОН
	HN-V
	ONH2 HN ON
	O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	NH NH
	NH NH

I-№	Структура
I-71	OH ŅH ₂
	HO-100
	O J OH
	O NH
I-72	H ₂ N O
	Çı
	HN O NH
	HONON
	HO O N HN S N
	H ''''
I-73	0
1-73	O DH
	O⇒(`OH
	N PO
	HN. ~
	NH ₂ NH
	O HN O
	O HN-
	O HN-O

I-№	Структура
I-74	ON OH
	ОН
	HN—
	NH NH
I-75	0
	-S
	NH NN '''\
	$o \rightleftharpoons o \rightleftharpoons o$
	NH ₂ HN
	HN
	NO
I-76	ОН
	ООН
	NH ₂ HN HN
	H HN O O HN
	N N N
I-77	O OH N S
	O OH S
	HN H_2N O
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	Б

I-№	Структура
I-78	O OH N
	P-OH
	$H_2N O$
	O NH F H O HN O
	NH OHN OHN N
I-79	OH OH
1-79	O OH N
	P OH S
	$H_2N_{\downarrow}O$
	O HN
	OHN OHN N
	OH OH
I-80	O OH N
	P OH S
	HN
	$H_2N \downarrow 0$
	ONH CI H
	NH CI H, O N
I-81	
	0 5 5 6
	ONH O
	ON NO N
	H ₂ IN Y Y
	HO HN
	HO NH O
L	110 0

I- №	Структура
I-82	OH N
	P OH S
	$H_2N_{\downarrow}O$
	NH CI H O CI
I-83	F F OU
1-03	P-OH N
	$H_2N O$
	O NH CI H O HŃ O
	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
	OH OH
I-84	F,F OH .N
	P OH S
	S H ₂ N O
	O N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
1.05	ОН
I-85	F F OH
I-85	F F OH N S
I-85	F F OH
I-85	F F OH OH OH HN H ₂ N O OH HN O
I-85	F F OH P OH HN H ₂ N O NH CI HN O HN
I-85	F F OH OH OH HN H ₂ N O

Структура
О ОН N. /
P OH S
$H_2N = 0$
O NH CI H O N O N O N O N O N O N O N O N O N O
~~ N ['''' 'C >
OH OH
O OH N
P OH S
HN
$H_2N \cup O$
O NH CI HN O
N N N N N N N N N N N N N N N N N N N
OH OH
O OH N /
P OH S
$H_2N O$
O NH CI O HN O NM
HN N
OH OH
F _V F OH N
P OH S
H_2N O H_2N O
NH CI H O
OHN N N N N N N N N N N N N N N N N N N
OH OH

I-№	Структура
I-90	Q
	NHO O H NN O NH ₂
	HO OH O
I-92	HO P O O NH2
I-93	NH O O H NH ₂ O O NH ₂ NH
I-94	HO P F F O NH

I-№	Структура
	Структура HO р
I-96	O O O O O O O O O O O O O O O O O O O
I-97	OH HO-P=O NH ₂ S H NH ₂ S NH ₂ S N N N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N ₂ S N N ₂ S N N ₂ S N N N N N N N N N N N N N N N N N N
I-98	OH NH NH OH NH OH NH OH NH OH NH OHN NH OHN HOPO HOPO HOPO

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, указанному в приведенной выше таблице 1, или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления

настоящее изобретение относится к соединению, указанному в таблице 1, находящемуся в виде диаммониевой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где соединение не является каким-либо соединением, указанным в приведенной ниже таблице 1A.

Таблица 1А. Типичные соединения

5

I-№	Структура
I-16	O HN CI S NH O HN O HO HO
I-17	HO P O NH O HN O O O O O O O O O O O O O O O

I-№	Структура
I-18	O NH ₂ O HN S NH O HN NH O HN NH O HN NH O HO NH O HO
I-19	HO O HN O HN O HN O HO OH

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы I, где соединение не является каким-либо соединением, указанным в приведенной выше таблице 1A, или его фармацевтически приемлемой солью.

4. Общие методики получения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

5

10

15

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно можно получить или выделить с использованием методик синтеза и/или полусинтетических процедур, известных специалистам в данной области техники, как использующиеся для получения аналогичных соединений, и с использованием методик, подробно описанных в примерах, приведенных в настоящем изобретении.

Если на приведенных ниже схемах указана определенная защитная группа, отщепляющаяся группа или условия проведения превращения, то для специалиста с общей подготовкой в данной области техники должно быть очевидно, что другие защитные группы, отщепляющиеся группы или условия

проведения превращения также являются подходящими и они входят в объем настоящего изобретения. Такие группы и условия проведения превращений подробно описаны в публикациях *March's Advanced Organic Chemistry:* Reactions, Mechanisms, and Structure, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001, Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999, и Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5

10

15

20

25

30

При использовании в настоящем изобретении выражение "защитная группа атома кислорода" включает, например, защитные группы карбонильной группы, защитные группы гидроксигруппы и т. п. Защитные группы гидроксигруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации Protecting Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Примеры подходящих защитных групп гидроксигруппы включают, но не ограничиваются только ими, группы сложных эфиров, простых аллиловых эфиров, простых силиловых эфиров, простых алкиловых эфиров, простых арилалкиловых эфиров и простых алкоксиалкиловых эфиров. Примеры таких сложных эфиров включают формиаты, ацетаты, карбонаты и сульфонаты. Конкретные примеры включают формиат, бензоилформиат, хлорацетат, трифторацетат, метоксиацетат, трифенилметоксиацетат, п-хлорфеноксиацетат, 3-фенилпропионат, 4оксопентаноат, 4,4-(этилендитио)пентаноат, пивалат (триметилацетил), кротонат, 4-метоксикротонат, бензоат, п-бензилбензоат, 2,4,6-триметилбензоат, карбонаты, такие как метил, 9-флуоренилметил, этил, 2,2,2-трихлорэтил, 2-(триметилсилил)этил, 2-(фенилсульфонил)этил, винил, аллил и п-нитробензил. Примеры таких простых силиловых эфиров включают простые триметилсилиловые, триэтилсилиловые, трет-бутилдиметилсилиловые, третбутилдифенилсилиловые, триизопропилсилиловые и другие триалкилсилиловые эфиры. Простые алкиловые эфиры включают простые метиловые, бензиловые, пметоксибензиловые, 3,4-диметоксибензиловые, тритиловые, трет-бутиловые, аллиловые и аллилоксикарбониловые эфиры или их производные. Простые алкоксиалкиловые эфиры включают ацетали, такие как простые

метоксиметиловые, метилтиометиловые, (2-метоксиэтокси)метиловые, бензилоксиметиловые, бета-(триметилсилил)этоксиметиловые и тетрагидропираниловые эфиры. Примеры простых арилалкиловых эфиров включают простые бензиловые, п-метоксибензиловые (ПМБ), 3,4-диметоксибензиловые, О-нитробензиловые, п-нитробензиловые, п-галогенбензиловые, 2,6-дихлорбензиловые, п-цианобензиловые и 2- и 4-пиколиловые эфиры.

5

10

15

20

25

30

Защитные группы аминогруппы хорошо известны в данной области техники и включают подробно описанные в публикации *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Т. W. Greene and P. G. M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Подходящие защитные группы аминогруппы включают, но не ограничиваются только ими, арилалкиламины, карбаматы, циклические имиды, аллиламины, амиды и т. п. Примеры таких групп включают третбутилоксикарбонил (ВОС), этоксикарбонил, метилоксикарбонил, трихлорэтилоксикарбонил, аллилоксикарбонил (Alloc), бензилоксикарбонил (СВZ), аллил, фталимид, бензил (Вп), флуоренилметилкарбонил (Fmoc), формил, ацетил, хлорацетил, дихлорацетил, трихлорацетил, фенилацетил, трифторацетил, бензоил и т. п.

Если на приведенных ниже схемах получено конечное средство, обеспечивающее разложение, содержащее свободный аминный фрагмент DIM, то, хотя это не показано, но обычно очевидно и хорошо известно специалистам с общей подготовкой в данной области техники, реакционную способность указанного свободного амина можно маскировать путем использования подходящей защитной группы аминогруппы, которую затем можно удалить *in situ* или во время проведения отдельной стадии синтеза с получением конечного продукта, обеспечивающего разложение.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 1, приведенной ниже:

Схема 1: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

$$A-1$$
 ВТАТ $A-2$ $A-2$ $A-2$ $A-2$ $A-2$ $A-3$ $A-4$ $A-4$

5

10

15

20

25

Как показано на схеме 1, приведенной выше, амин А-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой А-2 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ (N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)уронийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА (N,N-диизопропилэтиламин), в ДМФ (N,Nдиметилформамид) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминогруппой соединения A-1, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой карбоксигруппой соединения A-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК (дициклогексилкарбодиимид), ДИК (N,N-димизопропилкарбодиимид), EDC (1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид), НВТИ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийгексафторфосфат), НСТИ (N-[(1H-6-хлорбензотриазол-1-ил)(диметиламино)метилен]-Nметилуронийгексафторфосфат-N-оксид), РуАОР (7-азабензотриазол-1-ил-Nокси-трис(пирролидино)фосфоний гексафторфосфат), PyBrOP (бромтриспирролидинофосфонийгексафторфосфат), ВОР (бензотриазол-1илокси-трис-(диметиламино)-фосфонийгексафторфосфат), ВОР-С1, DEPBT (3-(диэтоксифосфорилркси)-1,2,3-бензотриазин-4(3H)-он), ТЗР (2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид), TATU (O-(7азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), ТВТИ (О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TNTU (2-(1,3диоксо-3а,4,7,7а-тетрагидро-1H-4,7-метанизоиндол-2(3H)-ил)-1,1,3,3тетраметилуронийтетрафторборат), ТОТИ (О-

30 тетраметилуронийтетрафторборат), ТРТU (О-(1,2-дигидро-2-оксо-1-пиридил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат), TSTU (N-[(диметиламино)[(2,5-

[(этоксикарбонил)цианометиленамино]-N,N,N2,N2 -

диоксо-1-пирролидинил)окси]метилен]-N-метилэтанаминийтетрафторборат) или TDBTU (N,N,N',N'-тетраметил-O-(3,4-дигидро-4-оксо-1,2,3-бензотриазин-3-ил)уронийтетрафторборат).

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 2, приведенной ниже:

5

10

15

20

25

A-1

Схема 2: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 2, приведенной выше, амин A-1 вводят в реакцию сочетания с кислотой A-2 с использованием реагента реакции сочетания, РуВОР ((бензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат), в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ, с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, ***, означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминогруппой соединения A-1, или часть мостика, расположенную между DIМ и концевой карбоксигруппой соединения A-2, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 3, приведенной ниже:

Схема 3: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 3, приведенной выше, кислоту А-3 вводят в реакцию сочетания с амином А-4 с использованием реагента реакции сочетания, ГАТУ, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой карбоксигруппой соединения А-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-CI, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 4, приведенной ниже:

Схема 4: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 4, приведенной выше, кислоту А-3 вводят в реакцию сочетания с амином А-4 с использованием реагента реакции сочетания, РуВОР, в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий амидную связь. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой карбоксигруппой соединения А-3, или часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-4, соответственно. Кроме того, образование амидной связи можно осуществить с использованием реагентов реакции сочетания, известных в данной области техники, таких как, но не ограничиваясь только ими, ДЦК, ДИК, EDC, HBTU, HCTU, PyAOP, PyBrOP, BOP, BOP-Cl, DEPBT, T3P, TATU, TBTU, TNTU, TOTU, TPTU, TSTU или TDBTU.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 5, приведенной ниже:

5

10

15

20

25

Схема 5: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 5, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr (ароматическое нуклеофильное замещение) фторида A-6 амином A-5 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминогруппой соединения A-5.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 6, приведенной ниже:

Схема 6: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 6, приведенной выше, реакцию замещения S_NAr фторида A-7 амином A-8 проводят в присутствии основания, ДИПЭА, в ДМФ с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения A-8.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 7, приведенной ниже:

Схема 7: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 7, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида А-9 амином А-10 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между DIM и концевой аминогруппой соединения А-10.

5

10

15

20

25

В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, обычно получают в соответствии со схемой 8, приведенной ниже:

Схема 8: Синтез соединений, предлагаемых в настоящем изобретении

Как показано на схеме 8, приведенной выше, реакцию восстановительного алкилирования альдегида A-12 амином A-11 проводят в присутствии мягкого реагента-источника гидрид-иона (например, цианоборогидрида натрия или триацетоксиборогидрида натрия) с получением соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включающего мостик, содержащий вторичную аминогруппу. Обозначенная волнистой линией связь, , означает часть мостика, расположенную между STAT и концевой аминогруппой соединения A-11.

Для специалиста в данной области техники должно быть очевидно, что различные функциональные группы, содержащиеся в соединениях, предлагаемых в настоящем изобретении, такие как алифатические группы, гидроксигруппы, карбоксигруппы, сложноэфирные, амидные, альдегидные,

галогенидные и нитрильные группы, можно превратить друг в друга по методикам, хорошо известным в данной области техники, включая, но не ограничиваясь только ими, реакции восстановления, окисления, этерификации, гидролиза, частичного окисления, частичного восстановления, галогенирования, дегидратации, частичной гидратации и гидратации. См., например, публикацию "March's Advanced Organic Chemistry", 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которой включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. Для проведения таких реакций взаимопревращения может потребоваться одна или большее количество указанных выше методик и некоторые методики синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, описаны ниже в разделе "Примеры".

5. Случаи применения, препараты и введение Фармацевтически приемлемые композиции

5

10

15

20

25

30

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель. Количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования белка STAT или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, является таким, которое является эффективным для измеримого разложения и/или ингибирования белка STAT или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для введения нуждающемуся в такой композиции пациенту. В некоторых вариантах осуществления композиция, предлагаемая в настоящем изобретении, приготовлена для перорального введения пациенту.

Термин "пациент" при использовании в настоящем изобретении означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель" означает нетоксичный носитель, вспомогательное

вещество или разбавитель, который не ухудшает фармакологическую активность соединения, с которым его включают в композицию. Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества или разбавители, которые можно использовать в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, дигидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, соединения на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы, полиакрилаты, воска, блок-сополимеры полиэтиленполиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

5

10

15

20

25

30

Термин "фармацевтически приемлемое производное" означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, которое при введении реципиенту способно прямо или косвенно обеспечить образование соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или обладающего ингибирующей или разлагающей активностью метаболита или его фрагмента.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий ингибирующей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является ингибитором белка STAT или его мутанта.

При использовании в настоящем изобретении термин "обладающий разлагающей активностью метаболит или его фрагмент" означает, что метаболит или его фрагмент также является средством, обеспечивающим разложение белка STAT или его мутанта.

В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, вводят в форме его пролекарства.

Термин "пролекарство" означает соединение, которое становится более активным *in vivo*. Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также могут находиться в форме их пролекарств, как это описано в публикации *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and*

5

10

15

20

25

30

Enzymology (Testa, Bernard and Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Switzerland 2003). Пролекарства соединений, описанных в настоящем изобретении, представляют собой структурно модифицированные соединения, которые легко подвергаются химическим превращениям при физиологических условиях с образованием соединения. Кроме того, пролекарства можно превратить в соединение по химической или биохимической методике в среде ех vivo. Так, например, пролекарства могут медленно превращаться в соединение, если они помещены в резервуар чрескожного пластыря вместе с подходящим ферментом или химическим реагентом. . Пролекарства часто являются эффективными, поскольку в некоторых случаях их легче вводить, чем соединение или исходное лекарственное средство. Так, например, они могут обладать биологической доступностью при пероральном введении, тогда как исходное лекарственное средство не обладает такой доступностью. Пролекарство также может обладать улучшенной растворимостью в фармацевтических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. В данной области техники известен целый ряд пролекарственных производных, таких как пролекарственные производные, действие которых основано на гидролитическом расщеплении или окислительной активации пролекарства. Примером лекарственного средства, без наложения ограничений, является соединение, которое вводят в виде эфира фосфоновой кислоты ("пролекарства"), однако затем оно метаболически гидролизуется с образованием фосфоновой кислоты или ее сопряженного основания, активного вещества. Дополнительные примеры включают пептидильные производные соединения. Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает такие пролекарства или цвиттерионы, которые являются подходящими для применения для взаимодействия с тканями пациентов без проявления нежелательной токсичности, раздражения и аллергической реакции, характеризуются разумным соотношением польза/риск и эффективны для применения по назначению.

Композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или с помощью имплантированного резервуара. Термин "парентеральный" при использовании в настоящем изобретении включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной,

внутрисуставной, внутрисиновиальной, надчревной, внутриоболочечной, внутрипеченочной, проводимой внутрь пораженных тканей и внутричерепной инъекции или вливания. Предпочтительно, если композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекции, содержащие композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии можно приготовить по методикам, известным в данной области техники, с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильные препараты для инъекции также могут представлять собой предназначенный для инъекции стерильный раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

5

10

15

20

25

30

Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Для приготовления средств для инъекции пригодными являются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицериды, а также природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности, находящиеся в полиоксиэтилированных формах. Эти растворы или суспензии в масле также могут содержать разбавитель - обладающий длинной цепью спирт или диспергирующий агент, такой как карбоксиметилцеллюлоза, или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Для приготовления препаратов также можно использовать другие обычно использующиеся поверхностно-активные вещества, такие как Tweens, Spans, и другие эмульгирующие агенты или средства, улучшающие биологическую доступность, которые обычно используют для приготовления фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной формы, включая, но не ограничиваясь только ими, капсулы,

таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток, предназначенных для перорального введения, обычно использующиеся носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. В случае перорального введения в виде капсулы подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Если для перорального введения необходимы водные суспензии, то активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости также можно добавить подсластители, ароматизаторы или окрашивающие агенты.

5

10

15

20

25

30

Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде суппозиториев, предназначенных для ректального введения. Их можно приготовить путем смешивания средства с подходящим, не оказывающим раздражающего воздействия инертным наполнителем, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому плавится в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить местно, в особенность, если цель лечения включает лечение участков или органов, легко доступных для местного введения, включая лечение заболеваний глаз, кожи или нижних отделов желудочно-кишечного тракта. Препараты для местного введения, подходящие для каждого из этих участков или органов, можно легко приготовить.

Местное введение в нижние отделы желудочно-кишечного тракта можно провести с использованием препарата-суппозитория, предназначенного для ректального введения (см. выше), или препарата, подходящего для введения с помощью клизмы. Также можно использовать чрескожные пластыри для местного введения.

В случае местного введения фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или большем количестве носителей. Носители, предназначенные для местного введения соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, жидкое

вазелиновое масло, белое вазелиновое масло, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующийся воск и воду. Альтернативно, фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или большем количестве фармацевтически приемлемых носителей. Подходящие носители включают, но не ограничиваются только ими, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

5

10

15

20

25

30

В случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно приготовить в виде тонкоизмельченных суспензий в изотоническом, обладающем необходимым значением рН стерильном физиологическом растворе, или, предпочтительно, в виде растворов в изотоническом, обладающем необходимым значением рН стерильном физиологическом растворе, с добавлением или без добавления консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, в случае введения в глаза фармацевтически приемлемые композиции можно приготовить в виде мази, такой как мазь на основе вазелинового масла.

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции готовят по методикам, хорошо известным в области фармацевтических препаратов, и их можно приготовить в виде растворов в физиологическом растворе, с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, стимуляторов всасывания, предназначенных для усиления биологической доступности, фторзамещенных углеводородов и/или других стандартных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

Наиболее предпочтительно, если фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены для перорального введения. Такие препараты можно вводить с пищей или без пищи. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят без пищи. В других

вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, вводят с пищей.

5

10

15

20

25

30

Количество соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, которое можно объединить с материалами носителя для получения композиции в виде разовой дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента, конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, готовят таким образом, что пациенту, которому вводят эти композиции, можно ввести дозу соединения, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Также следует понимать, что для каждого отдельного пациента конкретная доза и режим лечения будут зависеть от ряда факторов, включая активность использующегося соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету пациента, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и решение лечащего врача, и тяжесть конкретного подвергающегося лечению заболевания. Количество соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, содержащегося в композиции, также зависит от конкретного соединения, содержащегося в композиции.

Случаи применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

Соединения и композиции, описанные в настоящем изобретении, в общем применимы для разложения и/или ингибирования активности белка STAT.

Примеры белков STAT, которые разлагаются и/или ингибируются соединениями и композициями, описанными в настоящем изобретении, и по отношению к которым применимы способы, описанные в настоящем изобретении, включают относящиеся к семейству передающих сигналы и активирующих транскрипцию белков (STAT), представители которого включают STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, и их мутанты. См. публикации Yu et al., "Crosstalk between cancer and immune cells: Role of STAT3 in the tumour microenvironment" Nat. Rev. Immunol. 2007, 7, 41–51., Levy et al., "STATs: Transcriptional controland biological impact" Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2002, 3, 651-662, полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Активность соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как средства, обеспечивающего разложение STAT1, STAT2, STAT3, STAT4,

STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутантов, и/или их ингибитора, можно определить in vitro, in vivo или с использованием линии клеток. Исследования in vitro включают исследования, в которых определяют ингибирование активности и/или последующих функциональных последовательностей активированного белка STAT или его мутанта. Альтернативно, в исследованиях in vitro количественно определяют способность ингибитора связываться с белком STAT. Связывание ингибитора можно определить путем проводимого до связывания введения в ингибитор радиоактивной метки, выделения комплекса ингибитор/STAT и определения количества связанной радиоактивной метки. Альтернативно, связывание ингибитора можно определить путем проведения конкурентного эксперимента, в котором новые ингибиторы инкубируют с белком STAT, связанным с известными радиолигандами. Типичные исследования in vitro и in vivo, предназначенные для исследования ингибитора STAT, включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Schust et al., "A high-throughput fluorescence polarization assay for signal transducer and activator of transcription 3" Anal. Biochem. 2004, 333(1):114; Müller et al., "A highthroughput assay for signal transducer and activator of transcription 5b based on fluorescence polarization" Anal. Biochem. 2008, 375(2):249. Подробное описание исследований соединения, применяющегося в настоящем изобретении, как

5

10

15

20

25

30

Белки семейства STAT представляют собой цитоплазматические факторы транскрипции, играющие важную роль в опосредовании ответов цитокинам и факторам роста, включая содействие росту и дифференциации клеток, и воспалительным и иммунным ответам (Bromberg et al., *Breast Cancer Res.* 2000, 2:86-90; Darnell et al., *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2:740-749). Белки STAT обычно активируются тирозинкиназами (Туг), такими как киназы семейства Janus (JAK) и киназы семейства Src, в ответ на связывание цитокина и факторов роста с их родственными рецепторами (Darnell et al., *Science* 1994, 264:1415).

средства, обеспечивающего разложение белков STAT или их мутантов, и/или их

ингибитора, приведено в представленных ниже примерах.

Фосфорилирование Туг (рТуг) способствует димеризации двух активированных мономеров STAT: STAT посредством ответных взаимодействий гомологов рТуг-Src с доменом SH2. Активные димеры STAT: STAT переходят в ядро и индуцируют транскрипцию гена путем связывания с конкретными элементами ответа ДНК, содержащимися в промоторах целевых генов, и регулируют

экспрессию генов. В отличие от этого, показано, что аберрантно активный STAT3, один из представителей семейства STAT, вовлечен во многие опухоли человека и представляет собой привлекательную мишень при разработке лекарственных средств. Устойчиво активированный STAT3 и в некоторой степени STAT5 усиливают пролиферацию, выживание и прорастание опухолевых клеток и при этом подавляет противоопухолевый иммунитет. Устойчивая активация STAT3 также опосредует вызванное опухолью воспаление. Эта аберрантная активация STAT3 происходит при глиома, раке молочной железы, предстательной железы, яичников и многих других раковых заболеваниях человека, при этом она способствует прогрессированию злокачественной опухоли (Yu & Jove, Nat. Rev. Cancer 2004, 4:97-105). JAK, Src и рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) являются расположенными в обратном направлении регуляторами STAT3 (Bromberg et al., Mol. Cell. Biol. 1998, 18:2553; Sartor et al., Cancer Res. 1997, 57:978; Garcia et al., Oncogene 2001, 20:2499). Механизмы, по которым конститутивно активный STAT3 опосредует онкогенез, включают нарушение регуляции экспрессии гена, которая приводит к нерегулируемому росту и выживанию опухолевых клеток, усиленному ангиогенезу опухоли и метастазированию, и подавлению иммунного надзора над опухолью (Yu & Jove 2004; Bromberg & Darnell, Oncogene 2000, 19:2468-2473; Bowman et al., Oncogene 2000, 19:2474-2488; Turkson & Jove, Oncogene 2000, 19:6613-6626; Turkson, Expert Opin. Ther. Targets 2004, 8:409-422; Wang et al., Nat. Med. 2004, 10:48-54).

5

10

15

20

25

30

Основные домены белка STAT3 включают тетрамеризацию и лейциновую застежку-молнию, расположенную на N-конце, связывающий ДНК домен и трансактивирующий домен SH2, расположенный на содержащем карбоксигруппу конце. Регион SH2 отвечает за связывание STAT3 с тирозинфосфорилированными рецепторами и за димеризацию, которая необходима для связывания ДНК и экспрессии гена (Zhong et al., *Science* 1994, 264:95). STAT3 активируется путем фосфорилирования по Y-705, это приводит к образованию димера, переходу в ядро, распознаванию специфичных по отношению к STAT3 связывающих элементов ДНК и активации транскрипции целевого гена (Darnell 1994; Zhong 1994).

Конститутивная активация STAT3 часто наблюдается в клетках карциномы молочной железы, однако не наблюдается в нормальных эпителиальных клетках

5

10

15

20

25

30

21:8404).

молочной железы (Garcia et al., Cell. Growth. Differ. 1997, 8:1267; Bowman 2000). Также сообщали, что примерно в 60% случаев опухоли молочной железы включают устойчиво активированный STAT3 (Dechow et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2004, 101:10602). STAT3 классифицировали, как протоонкоген, поскольку активированный STAT3 может опосредовать онкогенную трансформацию в культивированных клетках и образование опухоли у голых мышей (Bromberg et al., Cell 1999, 98:295). STAT3 может участвовать в онкогенезе посредством стимулирования пролиферации клеток, усиления ангиогенеза и придания устойчивости по отношению к апоптозу, индуцированному обычными лекарственными средствами (Catlett-Falcone et al., Curr. Opin. Oncol. 1999, 11:1; Catlett-Falcone et al., Immunity 1999, 10:105; Alas et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9:316; Wei et al., Oncogene 2003, 22:1517). Возможные расположенные в прямом направлении мишени, с помощью которых STAT3 усиливает онкогенез, включают повышающую регуляцию антиапоптозных факторов (Bcl-2, сурвивин, Mcl-1 и Bcl- X_L), регуляторы клеточного цикла (циклин D1, MEK5 и c-myc) и индуктор ангиогенез опухоли (VEGF) (Bromberg et al., Cell 1999, 98:295; Wei et al., Oncogene 2003, 22:1517; Real et al., Oncogene 2002, 21:7611; Puthier et al., Eur. J. Immunol. 1999, 29:3945; Niu et al., Oncogene 2002, 21:2000; Kiuchi et al., J. Exp. Med. 1999, 189:63; Song et al., Oncogene 2004, 23:8301). Передача сигнала активированного STAT3 непосредственно участвует в прогрессировании злокачественного ракового заболевания. Онкогенное воздействие STAT3 осуществляется посредством способствующих выживанию белков, таких как сурвивин, Mcl-1, Bcl-2 и Bcl-X_L, и приводит к предотвращению апоптоза (Real et al., Oncogene 2002, 21:7611; Aoki et al., Blood 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., J. Clin. Invest. 2001, 107:351; Nielsen et al., Leukemia 1999, 13:735). Блокировка передачи сигнала STAT3 подавляет рост раковых клеток, это показывает, что STAT3 является необходимым для выживания и роста опухолевых клеток (Alas et al., Clin. Cancer Res. 2003, 9:316; Aoki et al., Blood 2003, 101:1535; Epling-Burnette et al., J. Clin. Invest. 2001, 107:351; Burke et al., Oncogene 2001, 20:7925; Mora et al., Cancer Res. 2002, 62:6659; Ni et al., Cancer Res. 2000, 60:1225; Rahaman et al., Oncogene 2002,

В недавних исследованиях также установлена роль STAT3 в модулировании функции митохондрий и взаимного влияния STAT3 и других

белков, таких как NF-кВ, который способствует развитию злокачественного фенотипа. При многих опухолях человека существует передача сигнала аберрантно активного STAT3 и в исследованиях с использованием экспериментальных моделей показано, что на опухолевые клетки и опухоли, включающие конститутивно активный STAT3, можно воздействовать с помощью модуляторов передачи сигнала STAT3 (Gough et al., *Science* 2009, 324:1713; Yu et al., *Nat. Rev. Cancer* 2009, 9:798; Grivennikov & Karin, *Cytokine & Growth Factor Rev.* 2010, 21:11).

5

10

15

20

25

30

Типичные ингибиторы STAT включают описанные и раскрытые, например, в публикациях Morlacchi et al. Future Med. Chem. 2014, 6(7):1909; Sgrignani et al. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19:1591, Botta et al. Mol. Inf. 2015, 34:689; Leung et al. Methods 2015, 71:38; Lavecchia et al. Cur. Med. Chem. 2011, 18:1; Chun et al. Can. Lett. 2015, 357:393; Zhang et al. Eur. J. Med. Chem. 2017, 125:538; Yesylevskyy et al. J. Chem. Inf. Model. 2016, 56:1588; Huang et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2016, 26:5172; Gao et al. Bioorg. Med. Chem. 2016, 24:2549; Daka et al. Bioorg. Med. Chem. 2015, 23:1348; Ji et al. Bioorg. Med. Chem. 2016, 24:6174; Zhou et al. Bioorg. Med. Chem. 2017, 25:2995; и Yu et al. J. Med. Chem. 2017, 60:2718; Chen et al. Med. Chem. Lett. 2010, 1:85; полное содержание каждой из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

При использовании в настоящем изобретении термины "лечение" и "лечить" означает обращение, облегчение, задержку начала или подавление прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или большего количества его симптомов, описанных в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или большего количества симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Так, например, можно проводить лечение восприимчивого индивидуума до возникновения симптомов (например, с учетом указанных в анамнезе симптомов и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после устранения симптомов, например, для предупреждения или задержки их повторного появления.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, являются средствами, обеспечивающими разложение одного или большего количества белков STAT, и/или их ингибиторами, и поэтому они применимы для лечения одного или

большего количества нарушений, связанных с активностью одного или большего количества белков STAT. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения опосредуемого с помощью STAT1, опосредуемого с помощью STAT2, опосредуемого с помощью STAT3, опосредуемого с помощью STAT4, опосредуемого с помощью STAT5A, опосредуемого с помощью STAT5B или опосредуемого с помощью STAT6 нарушения, включающему стадию введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

5

10

15

20

25

30

При использовании в настоящем изобретении термины "опосредуемые с помощью STAT1", "опосредуемые с помощью STAT2", "опосредуемые с помощью STAT3", "опосредуемые с помощью STAT5B" и/или "опосредуемые с помощью STAT5B" и/или "опосредуемые с помощью STAT6" нарушения, заболевания и/или патологические состояния означают любое заболевание или другое болезненное состояние, для которого известно, что в нем играет роль один или большее количество следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты. Соответственно, другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к лечению или ослаблению тяжести одного или большего количества заболеваний, для которых известно, что в них играет роль один или большее количество следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения одного или большего количества нарушений, заболеваний и/или патологических состояний, где нарушением, заболеванием или патологическим состоянием является рак, нейродегенеративное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунные патологические состояния,

включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

Заболевания и патологические состояния, поддающиеся излечению с помощью способов, предлагаемых в настоящем изобретении, включают, но не 5 ограничиваются только ими, рак (см., например, публикацию Turkson & Jove, Oncogene 2000, 19:6613-6626), диабет (см., например, публикацию Gurzov et al., FEBS 2016, 283:3002), сердечно-сосудистое заболевание (см., например, публикацию Grote et al., Vasc. Pharmacol. 2005, 43:2005), вирусное заболевание (см., например, публикацию Gao et al., J. Hepatol. 2012, 57(2):430), 10 аутоиммунные заболевания, такие как волчанка (см., например, публикацию Goropevšek et al., Clin. Rev. Alleg. & Immun. 2017, 52(2):164) и ревматоидный артрит (см., например, публикацию Walker & Smith, J. Rheumat. 2005, 32(9):1650), аутовоспалительные синдромы (см., например, публикацию Rauch et al., Jak-Stat 2013, 2(1):e23820), атеросклероз (см., например, публикацию Ortiz-15 Muñoz et al., Arterio., Thrombo., Vasc. Bio. 2009, 29:525), псориаз (см., например, публикацию Andrés et al., Exp. Derm. 2013, 22(5):323), аллергические нарушения (см., например, публикацию Oh et al., Eur. Respir. Rev. 2019, 19(115):46), воспалительную болезнь кишечника (см., например, публикацию Sugimoto, World J. Gastroenterol. 2008, 14(33):5110), воспаление (см., например, 20 публикацию Tamiya et al., Arterio., Thrombo., Vasc. Bio. 2011, 31:980), острую и хроническую подагру и подагрический артрит, неврологические нарушения (см., например, публикацию Campbell, Brain Res. Rev. 2005, 48(2):166), метаболический синдром, метаболический синдром, иммунодефицитные нарушения, такие как СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) и ВИЧ 25 (вирус иммунодефицита человека) (см., например, публикацию O'Shea et al., N. Engl. J. Med. 2013, 368:161), деструктивные нарушение костей (см., например, публикацию Jatiani et al., Genes & Can. 2011, 1(10):979), остеоартрит, пролиферативные нарушения, макроглобулинемию Вальденстрема (см., например, публикацию Hodge et al., Blood 2014, 123(7):1055) инфекционные 30 заболевания, патологические состояния, связанные с гибелью клеток, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, и нарушения ЦНС у пациента. В одном варианте осуществления являющегося человеком пациента лечат соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или

разбавителем, где указанное соединение содержится в количестве, достаточном для измеримого разложения и/или ингибирования одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты.

5

10

15

20

25

30

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения пролиферативного заболевания, выбранного из числа следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, солидная опухоль, несолидная опухоль, карцинома головного мозга, почек, печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома, желудочно-кишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, ходжкинская и неходжкинская лимфомы, карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома, вызванное IL-1 нарушение, вызванное MyD88 нарушение, вялотекущая или неактивная множественная миелома, или злокачественные заболевания крови (включая лейкоз, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (ДК-В-КЛ), ДК-В-КЛ с А-В-К (диффузная крупноклеточная Вклеточная лимфома с фенотипом активированных В-клеток), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), хроническую лимфоцитарную лимфому, первичную выпотную лимфому, лимфому/лейкоз Беркитта, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, макроглобулинемию Вальденстрема (МВ), селезеночную лимфому из клеток маргинальной зоны, множественную миелому, плазмоцитому, внутрисосудистую крупноклеточную В-клеточную лимфому)...

В некоторых вариантах осуществления аберрантной активацией STAT3, которую можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является раковое заболевание человека. В некоторых

вариантах осуществления раковое заболевание человека, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) и рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления аномальная активация STAT3 также связана с развитием различных злокачественных гематопоэтических нарушений, таких как различные лейкозы и лимфомы, и STAT3 часто активирован в линиях клеток множественной миеломы и в линиях клеток, полученных из костного мозга пациентов.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, выбранного из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН), рак поджелудочной железы, немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ), включая НМКРЛ с мутацией EGFR, уротелиальный рак, рак печени, рак желчных протоков, рак почки, рак толстой кишки, рак пищевода, рак желудка, желудочно-кишечные стромальные опухоли и злокачественные заболевания крови, включая лимфомы, лейкозы, миеломы, миелопролиферативные неоплазии и миелодиспластические синдромы.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения связанного с ЈАК заболевания. В некоторых вариантах осуществления связанным с ЈАК заболеванием является рак, включая отличающийся наличием со́лидных опухолей (например, рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак молочной железы, рак легких, раковые заболевания головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластома, саркома Капоши, болезнь Кастлемана, лейомиосаркома матки, меланома и т. п.), раковые заболевания крови (например, лимфома, лейкоз, такой как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелолейкоз (ОМЛ) или множественная миелома) и рак кожи, такой как кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ) и кожная В-клеточная лимфома. Примеры КТКЛ включают синдром Сезари и грибовидный микоз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения трижды негативного рака молочной железы у нуждающегося в

нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественных опухолей оболочки периферических нервов (ЗООПН) у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака легких у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НМКРЛ у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НМКРЛ с мутацией EGFR у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения колоректального рака у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения периферической Т-клеточной лимфомы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака поджелудочной железы у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводящего, например, к уменьшению поражения тканей, воспаления

дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают астму любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астма и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией. Лечение астмы также следует понимать, как включающее лечение субъектов, например, в возрасте младше 4 или 5 лет, у которых наблюдается свистящее дыхание, и которым поставлен или может быть поставлен диагноз "бронхит младенцев", установившаяся категория пациентов, вызывающих большую обеспокоенность медиков, и которых в настоящее время часто называют страдающими от зарождающейся астмы или ранней стадии астмы.

5

10

15

20

25

30

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения гетероиммунных заболеваний. Примеры таких гетероиммунных заболеваний включают, но не ограничиваются только ими, реакцию "трансплантат против хозяина", трансплантацию, трансфузию, анафилаксию, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа I, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит.

Профилактическая эффективность при лечении астмы проявляется в виде сниженной частоты или тяжести симптоматического приступа, например, острого астматического или бронхосуживающего приступа, улучшении функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она также может проявляться в виде уменьшения потребности в другом, симптоматическом лечении, например, в лечении симптоматического приступа или предназначенном для ограничения или подавления симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительном или бронхорасширяющем. Профилактическая эффективность при лечении астмы, в частности, может проявляться у субъектов, подверженных "утренним приступам". "Утренний приступ" является установленным астматическим синдромом, обычным для значительной доли страдающих астмой и характеризующимся приступом астмы, происходящим, например, примерно от 4

до 6 часов утра, т. е. в период времени, обычно значительно удаленный от момента предыдущего введения симптоматического противоастматического средства.

5

10

15

20

25

30

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для лечения других воспалительных или обструктивных заболеваний и патологических состояний дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, и они включают острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции. Настоящее изобретение также применимо для лечения бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым применимо настоящее изобретение, включают пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

Что касается их противовоспалительной активности, в особенности, в отношении ингибирования активации эозинофилов, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения связанных с эозинофилами нарушений, например, эозинофилии, в частности, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей (например, включающих болезненную инфильтрацию эозинофилов тканей легких), включая гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей, проявляющихся после синдрома Леффлера или одновременных с ним; эозинофильной пневмонии; заражения паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию); бронхолегочного

аспергиллеза; нодозного полиартериита (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилами нарушений, влияющих на дыхательные пути, вызванных реакцией на лекарственное средство.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения воспалительных или аллергических патологических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездной алопеции, полиморфной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, аллергического васкулита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, системной красной волчанки, обыкновенной пузырчатки, листовидной пузырчатки, паранеопластической пузырчатки, приобретенного буллезного эпидермолиза, обыкновенных угрей и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

5

10

15

20

25

30

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, таких как заболевания или патологические состояния, включающие воспалительный компонент, например, для лечения заболеваний и патологических состояний глаз, таких как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системной красной волчанки; ревматоидного артрита, полихондрии; склеродермии; гранулематоза Вегенера; дерматомиозита; хронического активного гепатита; злокачественной миастении, синдрома Стивенса-Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), синдрома раздраженной толстой кишки, целиакии, периодонтита, болезни гиалиновых мембран, заболевания почек, гломерулярного заболевания, алкогольного заболевания печени, рассеянного склероза, эндокринной офтальмопатии, болезни Грейвса, саркоидоза, альвеолита, хронического гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего), синдрома Шегрена, сухого

5

10

15

20

25

30

кератоконъюнктивита и весеннего кератоконъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита, системного ювенильного идиопатического артрита, криопирин-ассоциированного периодического синдрома, нефрита, васкулита, дивертикулита, интерстициального цистита, гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), хронического гранулематоза, эндометриоза, вызванного лептоспирозом заболевания почек, глаукомы, заболевания сетчатки, старения, головной боли, боли, комплексного регионального болевого синдрома, гипертрофии сердца, атрофии мышц, нарушений катаболизма, ожирения, замедленного роста плода, гиперхолестеринемии, заболевания сердца, хронической сердечной недостаточности, мезотелиомы, ангидротической эктодермальной дисплазии, болезни Бехчета, недержания пигмента, болезни Педжета, панкреатита, синдрома наследственной периодической лихорадки, астмы (аллергической и неаллергической, слабой астмы, астмы средней тяжести, тяжелой астмы, бронхиальной астмы и астмы напряжения), острого поражения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, эозинофилии, гиперчувствительности, анафилаксии, синусита, аллергического заболевания глаз, вызванных диоксидом кремния заболеваний, ХОЛЗ (уменьшения поражения, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания), заболевания легких, муковисцидоза, вызванного кислотой поражения легких, легочной гипертензии, полиневропатии, катаракт, воспаления мышц в сочетании с системным склерозом, миозита с включенными тельцами, злокачественной миастении, тиреоидита, болезни Аддисона, красного плоского лишая, диабета типа 1 или диабета типа 2, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита, цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха, гепатита, гнойного гидраденита, иммуноглобулин-А-нефропатии, интерстициального заболевания легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остита, отита, панкреатита,

паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного заболевания, выбранного из числа следующих: энцефаломиелит, системный склероз, идиопатический фиброз легких, воспалительная болезнь кишечника, атопический дерматит, ревматоидный артрит, реакция "трансплантат против хозяина" (острая и хроническая) и фиброзные заболевания других тканей.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения аутоиммунного энцефаломиелита у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения злокачественного заболевания крови, выбранного из числа следующих: лейкоз из БГЛ (большие гранулярные лимфоциты) (Т- и NK-клетки), кожная Т-клеточная лимфома (КТКЛ), периферические Т-клеточные лимфомы (ПТКЛ, все подтипы, включая АККЛ (анапластическая крупноклеточная лимфома)), диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (ДК-В-КЛ), острый миелолейкоз, множественная миелома и миелофиброз.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза тканей или хронического заболевания тканей, включая фиброз печени и почек, у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения идиопатической интерстициальной пневмонии (пневмоний) (ИИП), включая фиброз легких любого типа, интерстициальное заболевание легких, связанное с ревматоидным артритом (включая СС (системный склероз)), или ИФЛ (идиопатический фиброз легких) сам по себе, у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является заболевание кожи. В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание кожи выбрано из числа следующих: контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, обыкновенная пузырчатка, листовидная пузырчатка, паранеопластическая пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз и другие воспалительные или аллергические патологические состояния кожи.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: острая и хроническая подагра, хронический подагрический артрит, псориаз, псориатический артрит, ревматоидный артрит, ювенильный ревматоидный артрит, системный ювенильный идиопатический артрит (СЮИА), криопирин-ассоциированный периодический синдром (КАПС) и остеоартрит.

В некоторых вариантах осуществления воспалительным заболеванием, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, является опосредуемое с помощью ТН17 заболевание. В некоторых вариантах осуществления опосредуемое с помощью ТН17 заболевание выбрано из числа следующих: системная красная волчанка, рассеянный склероз и воспалительная болезнь кишечника (включая болезнь Крона или язвенный колит).

В некоторых вариантах осуществления воспалительное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, выбрано из числа следующих: синдром Шегрена, аллергические нарушения, остеоартрит, патологические состояния глаз, такие как аллергическое заболевание глаз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, и заболевания, поражающие нос, такие как аллергический ринит.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, рестеноз, кардиомегалию, атеросклероз, инфаркт

миокарда, ишемический удар, застойную сердечную недостаточность, стенокардию, реокклюзию после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзию после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторную ишемию, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочную эмболию и тромбоз глубоких вен.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание, которое можно лечить в соответствии со способами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включает, но не ограничиваются только ими, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона, ишемию головного мозга и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата, гипоксией, эпилепсией, лечением диабета, метаболическим синдромом, ожирением, трансплантацией органа и реакцией "трансплантат против хозяина".

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения или ослабления тяжести болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли, или содержащей его фармацевтически приемлемой композиции.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, обычно возникающего в связи с трансплантацией. В некоторых вариантах осуществления заболевание или патологическое состояние, обычно возникающее в связи с трансплантацией, выбрано из числа следующих: трансплантация органа, отторжение трансплантата органа и реакция "трансплантат против хозяина".

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения метаболического заболевания. В некоторых вариантах осуществления метаболическое заболевание выбрано из числа следующих: диабет типа 1, диабет типа 2, метаболический синдром и ожирение.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения вирусного заболевания. В некоторых вариантах осуществления вирусной инфекцией является инфекция ВИЧ.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединения, соответствующего определениям, приведенным в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли или гидрата, или сольвата для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения пролиферативного заболевания, воспалительного заболевания, обструктивного респираторного заболевания, сердечно-сосудистого заболевания, метаболического заболевания, неврологического заболевания, нейродегенеративного заболевания, вирусного заболевания или нарушения, обычно возникающего в связи с трансплантацией.

Комбинированные средства лечения

5

10

15

20

25

30

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в комбинации с соединениями и композициями, предлагаемыми в настоящем изобретении, можно вводить дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

В некоторых вариантах осуществления комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, или содержащую ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим средством.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или патологического состояния, раскрытого в настоящем изобретении, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, раскрытого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли в эффективном количестве и проводимое одновременно или последовательно совместное введение одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, таких как описанные в настоящем изобретении, в эффективном количестве . В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение одного дополнительного терапевтического средства. В некоторых вариантах осуществления способ включает совместное введение двух дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в

настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства или средств обладает синергетическим эффектом.

5

10

15

20

25

30

Приведенные в качестве примеров средства, содержащиеся в комбинациях, предлагаемых в настоящем изобретении, также можно объединить с включающими, но не ограничивающимися только ими, следующие: средства лечения болезни Альцгеймера, такие как арицепт® и экселон®; средства лечения ВИЧ, такие как ритонавир; средства лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОПА/карбидопа, энтакапон, ропинрол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексефендил и амантадин; средства лечения рассеянного склероза (PC), такие как интерферон бета (например, авонекс® и ребиф®), копаксон® и митоксантрон; средства лечения астмы, такие как албутерол и сингуляр®; средства лечения шизофрении, такие как зипрекса, риспердал, сероквель и галоперидол; противовоспалительные средства, такие как кортикостероиды, блокаторы TNF, антагонист рецептора IL-1, азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммунодепрессивные средства, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолятмофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы МАО, интерфероны, противосудорожные средства, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические средства; средства лечения сердечно-сосудистого заболевания, такие как бета-блокаторы, ингибиторы АСЕ, диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; средства лечения заболевания печени, такие кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные средства; средства лечения нарушений крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные средства и факторы роста; средства, которые продлевают действие или улучшают фармакокинетические характеристики, такие как ингибиторы цитохрома Р450 (т. е. ингибиторы метаболического расщепления) и ингибиторы СҮРЗА4 (например, кетоконазол и ритонавир), и средства лечения иммунодефицитных нарушений, такие как гамма-глобулин.

В некоторых вариантах осуществления комбинированные средства лечения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтически приемлемые композиции, вводят в комбинации с моноклональными антителами

или лекарственными средствами на основе миРНК (малая интерферирующая молекула рибонуклеиновой кислоты).

5

10

15

20

25

30

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от комбинированного средства лечения, предлагаемого в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы.

Количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, не превышает количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество дополнительного терапевтического средства в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства.

Одно или большее количество других терапевтических средств можно вводить отдельно от соединения или композиции, предлагаемой в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, одно или большее количество других терапевтических средств могут являться частью одной дозированной формы, и могут быть смешаны с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или

композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, равный, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 18, 20, 21, 22, 23 или 24 ч. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств и соединение или композицию, предлагаемую в настоящем изобретении, вводят с использованием режима введения нескольких дозированных форм через промежуток времени между их введениями, равный более 24 ч.

5

10

15

20

25

30

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одно или большее количество дополнительных терапевтических средств. Терапевтическое средство можно вводить вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или его можно вводить до или после введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении. Подходящие терапевтические средства более подробно описаны ниже. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить за количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч до введения терапевтического средства. В других вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить через количество времени, составляющее вплоть до 5 мин, 10 мин, 15 мин, 30 мин, 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5, ч, 6 ч, 7 ч, 8 ч, 9 ч, 10 ч, 11 ч, 12 ч, 13 ч, 14 ч, 15 ч, 16 ч, 17 ч или 18 ч после введения терапевтического средства.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительного заболевания, нарушения или патологического состояния, проводимому путем введения нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств. Такими дополнительными терапевтическими средствами могут являться малые молекулы или рекомбинантные биологические средства и они включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., пробенецид,

5

25

30

аллопуринол, фебуксостат (юлорик®), сульфасалазин (азульфидин®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаблэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1", 10 такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), канакинумаб (иларис®), ингибиторы Jak, такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против Т-клеток", такие как абатацепт (оренциа®), средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®), 15 моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как 20 взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, антихолинергические или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), сингуляр®, бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА (гидрофторалкан), провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметерол-ксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®) и флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт®, дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®),

абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®), эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®) в комбинации с леналидомидом (ревлимид®) или любую их комбинацию (комбинации).

5

10

15

20

25

30

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения подагры, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, колхицин (колкрис®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., пробенецид, аллопуринол и фебуксостат (юлорик®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ревматоидного артрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., сульфасалазин (азульфидин®), противомалярийные средства, такие как

гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), метотрексат (ревматрекс®), соли золота, такие как тиоглюкозид золота (солганал®), тиомалат золота (миохризин®) и ауранофин (ридаура®), D-пеницилламин (депен® или купримин®), азатиоприн (имуран®), циклофосфамид (цитоксан®), хлорамбуцил (лейкеран®), циклоспорин (сандиммун®), лефлуномид (арава®) и средства "против TNF", такие как этанерцепт (энбрел®), инфликсимаб (ремикаде®), голимумаб (симпони®), цертолизумаб-пэгол (цимзия®) и адалимумаб (гумира®), средства "против IL-1", такие как анакинра (кинерет®) и рилонацепт (аркалист®), антитела, такие как ритуксимаб (ритуксан®), средства "против Т-клеток", такие как абатацепт (оренциа®), и средства "против IL-6", такие как тоцилизумаб (актемра®).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения остеоартрита, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (синвиск® или гиалган®) и моноклональные антитела, такие как танезумаб.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения волчанки, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (лодин®) и целекоксиб, кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и т. п., противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (плаквенил®) и хлорохин (арален®), циклофосфамид (цитоксан®), метотрексат (ревматрекс®), азатиоприн (имуран®), и антикоагулянты, такие как гепарин (кальцинпарин® или ликваемин®) и варфарин (кумадин®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения воспалительной болезни кишечника, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем

изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: мезаламин (азакол®) сульфасалазин (азульфидин®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (ломотил®) и лоперамид (имодиум®), средства, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (лотронекс®), лубипростон (амитиза®), слабительные, такие как взвесь магнезии, полиэтиленгликоль (миралакс®), дулколакс®, корректол® и сенокот®, и антихолинергические или антиспазматические средства, такие как дицикломин (бентил®), средства "против TNF", стероиды и антибиотики, такие как флагил или ципрофлоксацин.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения астмы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: сингуляр®, бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА, провентил \mathbb{R} $\Gamma\Phi A$), левалбутерол (ксопенекс \mathbb{R}), метапротеренол (алупент \mathbb{R}), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®), антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®, кромолин-натрий (интал®), метилксантины, такие как теофиллин (теодур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, и антитела к IgE, такие как омализумаб (ксолаир®).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ХОЛЗ, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: бета-2-агонисты, такие как албутерол (вентолин® ГФА, провентил® ГФА), левалбутерол (ксопенекс®), метапротеренол (алупент®), пирбутеролацетат (максаир®), тербуталинсульфат (бретаир®), салметеролксинафоат (серевент®) и формотерол (форадил®),

антихолинергические средства, такие как ипратропийбромид (атровент®) и тиотропий (спирива®), метилксантины, такие как теофиллин (тео-дур®, теолаир®, слоу-бид®, юнифил®, тео-24®) и аминофиллин, вводимые путем ингаляции кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, беклометазондипропионат (бекловент®, квар® и ванцерил®), триамцинолонацетонид (азмакорт®), мометазон (астманекс®), будесонид (пульмикорт®), флунизолид (аэробид®), афвиар®, симбикорт® и дулера®.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения ВИЧ, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (ретровир®), абакавир (зиаген®), абакавир/ламивудин (эпзиком®), абакавир/ламивудин/зидовудин (тризивир®), диданозин (видекс®), эмтрицитабин (эмтрива®), ламивудин (эпивир®), ламивудин/зидовудин (комбивир®), ставудин (зерит®) и залцитабин (хивид®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (рескриптор®), эфавиренз (сустива®), невирапин (вирамун®) и этравирин (интеленс®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (виреад®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (агенераза®), атазанавир (реатаз®), дарунавир (презиста®), фосампренавир (лексива®), индинавир (криксиван®), лопинавир и ритонавир (калетра®), нелфинавир (вирацепт®), ритонавир (норвир®), саквинавир (фортоваза® или инвираза®) и типранавир (аптивус®), ингибиторы входа, такие как энфувиртид (фузеон®) и маравирок (селзентри®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (исентресс®), и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор

JAK/pan-JAK, ингибитор ТҮК2, ингибитор РІЗК, ингибитор SYK и их комбинации.

5

10

15

20

25

30

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения со́лидной опухоли, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор ЈАК/рап-ЈАК, ингибитор ТҮК2, ингибитор РІЗК, ингибитор SYК и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения гемобластоза, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора пути передачи сигнала Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах осуществления гемобластозом является ДК-В-КЛ (публикация Ramirez *et al* "Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma" Leuk. Res. (2012), опубликованная в интернете 17 июля, и во всей ее полноте включенная в настоящее изобретение в качестве ссылки).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ДК-В-КЛ), включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: ритуксимаб (ритуксан®), циклофосфамид (цитоксан®), доксорубицин (гидродаунорубицин®), винкристин (онковин®), преднизон, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog и их комбинации.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения множественной миеломы, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: бортезомиб (велкаде®) и дексаметазон (декадрон®), ингибитор пути передачи сигнала

Hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор TYK2, ингибитор PI3K, ингибитор SYK в комбинации с леналидомидом (ревлимид®).

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения макроглобулинемии Вальденстрема, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: хлорамбуцил (лейкеран®), циклофосфамид (цитоксан®, неосар®), флударабин (флудара®), кладрибин (лейстатин®), ритуксимаб (ритуксан®), ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор ВТК, ингибитор ЈАК/рап-ЈАК, ингибитор ТҮК2, ингибитор РІЗК и ингибитор SYK.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист пути передачи сигнала Hedgehog. Утвержденные к применению ингибиторы пути передачи сигнала Hedgehog, которые можно применять в настоящем изобретении, включают сонидегиб (одомзо®, Sun Pharmaceuticals) и висмодегиб (эриведж®, Genentech), оба предназначены для лечения базально-клеточной карциномы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор поли(АДФ-рибоза)полимеразы (РАRP, АДФ = аденозиндифосфат). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP выбран из числа следующих: олапариб (линпарза®, AstraZeneca); рукапариб (рубрака®, Clovis Oncology); нирапариб (зеджула®, Tesaro); талазопариб (MDV3800/BMN 673/LT00673, Medivation/Pfizer/Biomarin); велипариб (ABT-888, AbbVie) и BGB-290 (BeiGene, Inc.).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор гистондеацетилазы (HDAC). В некоторых вариантах осуществления ингибитор HDAC выбран из числа следующих: вориностат (золинза®, Merck); ромидепсин (истодакс®, Celgene); панобиностат (фаридак®, Novartis); белиностат (белеодак®, Spectrum Pharmaceuticals); энтиностат (SNDX-275, Syndax Pharmaceuticals) (NCT00866333) и хидамид (эпидаза®, HBI-8000, Chipscreen Biosciences, China).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор CDK, такой как ингибитор

CDK4/CDK6. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из числа следующих: палбоциклиб (ибранс®, Pfizer); рибоциклиб (кисквали®, Novartis); абемациклиб (Ly2835219, Eli Lilly) и трилациклиб (G1T28, G1 Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фолиевой кислоты. Утвержденные к применению ингибиторы фолиевой кислоты, применимые в настоящем изобретении, включают пеметрексед (алимта®, Eli Lilly).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор хемокинового рецептора СС 4 (ССR4). Исследуемые ингибиторы ССR4, которые могут являться применимыми в настоящем изобретении, включают могамулизумаб (потелигео®, Kyowa Hakko Kirin, Japan).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор изоцитратдегидрогеназы (IDH). Исследуемые ингибиторы IDH, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AG120 (Celgene; NCT02677922); AG221 (Celgene, NCT02677922; NCT02577406); BAY1436032 (Bayer, NCT02746081); IDH305 (Novartis, NCT02987010).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор аргиназы. Исследуемые ингибиторы аргиназы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают AEB1102 (пэгилированная рекомбинантная аргиназа, Aeglea Biotherapeutics), который проходит фазу 1 клинических исследований острого миелолейкоза и миелодиспластического синдрома (NCT02732184), и со́лидных опухолей (NCT02561234); и CB-1158 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор глютаминазы. Исследуемые ингибиторы глютаминазы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают СВ-839 (Calithera Biosciences).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антитело, которое связывается с опухолевыми антигенами, которые представляют собой белки, экспрессирующиеся на поверхности опухолевых клеток. Утвержденные к

применению антитела, которые связываются с опухолевыми антигенами, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ритуксимаб (ритуксан®, Genentech/BiogenIdec); офатумумаб (антитело к CD20, арзерра®, GlaxoSmithKline); обинутузумаб (антитело к CD20, газива®, Genentech), ибритумомаб (антитело к CD20 и иттрий-90, зевалин®, Spectrum Pharmaceuticals); даратумумаб (антитело к CD38, дарзалекс®, Janssen Biotech), динутуксимаб (антитело к гликолипиду GD2, унитуксин®, United Therapeutics); трастузумаб (антитело к HER2, герцептин®, Genentech); адо-трастузумаб-эмтанзин (антитело к HER2, слитое с эмтанзином, кадцила®, Genentech); и пертузумаб (антитело к HER2, перьета®, Genentech) и брентуксимаб-ведотин (конъюгат антитело к CD30 - лекарственное средство, адцетрис®, Seattle Genetics).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор топоизомеразы. Утвержденные к применению ингибиторы топоизомеразы, применимые в настоящем изобретении, включают иринотекан (онивид®, Merrimack Pharmaceuticals); топотекан (гикамтин®, GlaxoSmithKline). Исследуемые ингибиторы топоизомеразы, которые можно применять в настоящем изобретении, включают пиксантрон (пиксуври®, СТІ Віорhагта).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор антиапоптических белков, таких как BCL-2. Утвержденные к применению противоапоптозные средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают венетоклакс (венклекста®, AbbVie/Genentech) и блинатумомаб (блинцито®, Amgen). Другие терапевтические средства, направленно действующие на апоптические белки, которые изучали в клинических исследованиях, и которые можно применять в настоящем изобретении, включают навитоклакс (АВТ-263, Abbott), ингибитор BCL-2 (NCT02079740).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор андрогенового рецептора. Утвержденные к применению ингибиторы андрогенового рецептора, применимые в настоящем изобретении, включают энзалутамид (кстанди®, Astellas/Medivation); утвержденные к применению ингибиторы синтеза андрогена включают абиратерон (зитига®, Centocor/Ortho); утвержденный к

применению антагонист рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона (GnRH) (дегараликс, фирмагон®, Ferring Pharmaceuticals).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM), который препятствует синтезу или активности эстрогенов. Утвержденные к применению SERM, применимые в настоящем изобретении, включают ралоксифен (эвиста®, Eli Lilly).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор резорбции кости. Утвержденным к применению терапевтическим средством, которое ингибирует резорбцию кости, является деносумаб (ксгева®, Amgen), антитело, которое связывается с RANKL, предотвращает связывание с его рецептором RANK, находящимся на поверхности остеокластов, их предшественников и подобных остеокластам гигантских клеток, которые опосредуют костную патологию при со́лидных опухолях с метастазами в кости. Другие утвержденные к применению терапевтические средства, которые ингибируют резорбцию кости, включают бисфосфонаты, такие как золедроновая кислота (зомета®, Novartis).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор взаимодействия между двумя первичными супрессорными белками р53, MDMX и MDM2. Исследуемые ингибиторы супрессорных белков р53, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ALRN-6924 (Aileron), сшитый пептид, который с одинаковой эффективностью связывается с MDMX и MDM2 и нарушает их взаимодействие с р53. В настоящее время ALRN-6924 изучают в клинических исследованиях лечения ОМЛ), прогрессирующего миелодиспластического синдрома (МДС) и периферической Т-клеточной лимфомы (ПТКЛ) (NCT02909972; NCT02264613).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор трансформирующего фактора роста-бета (ТGF-бета или ТGFВ). Исследуемые мнгибиторы белков ТGF-бета, которые можно применять в настоящем изобретении, включают NIS793 (Novartis), антитело к TGF-бета, которое изучают в клинических исследованиях лечения различных раковых заболеваний, включая рак молочной железы, легких, гепатоцеллюлярный, колоректальный рак, рак поджелудочной

железы, предстательной железы и почки (NCT 02947165). В некоторых вариантах осуществления ингибитором белков TGF-бета является фрезолимумаб (GC1008; Sanofi-Genzyme), который используют в исследованиях меланомы (NCT00923169); почечноклеточной карциномы (NCT00356460) и немелкоклеточного рака легких (NCT02581787). Кроме того, в некоторых вариантах осуществления дополнительным терапевтическим средством является "ловушка" TGF-бета, такая как описанная в публикации Connolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978. Одним терапевтическим соединением, которое в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения со́лидных опухолей, является М7824 (Мегск КдаА, ранее MSB0011459X), который представляет собой биспецифичное соединение-"ловушку" по отношению к PD-L1/TGFß (NCT02699515) и (NCT02517398). М7824 состоит из полностью гуманизированных антител IgG1 к PD-L1. слитых с внеклеточным доменом рецептора II TGF-бета человека, который действует, как "ловушка" TGFß.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество других терапевтических средств выбрано из числа следующих: глембатумумабведотин-монометил-ауристатин Е (ММАЕ) (Celldex), антитело к гликопротеину NMB (gpNMB) (CR011), связанное с цитотоксическим ММАЕ. gpNMB представляет собой белок, сверхэкспрессирующийся при опухолях множества типов, связанный со способностью раковых клеток метастазировать.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антипролиферативное соединение. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондезацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы

метионинаминопертидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: донепезил (арицепт®), ривастигмин (экселон®), галантамин (разадин®), такрин (когнекс®) и мемантин (наменда®).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является таксановое соединение, которое вызывает разрушение микротрубочек, которые необходимы для деления клеток. В некоторых вариантах осуществления таксановое соединение выбрано из числа следующих: паклитаксел (таксол®, Bristol-Myers Squibb), доцетаксел (таксотер®, Sanofi-Aventis; доцефрез®, Sun Pharmaceutical), связанный с альбумином паклитаксел (абраксан®; Abraxis/Celgene), кабазитаксел (евтана®, Sanofi-Aventis) и SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является нуклеозидный ингибитор или терапевтическое средство, которое препятствует нормальному синтезу ДНК,

синтезу белков, репликации клеток или другим образом ингибирует быстро пролиферирующие клетки.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления нуклеозидный ингибитор выбран из числа следующих: трабектедин (алкилирующее средство для гуанидина, йонделис®, Janssen Oncology), мехлорэтамин (алкилирующее средство, валхлор®, Aktelion Pharmaceuticals); винкристин (онковин®, Eli Lilly; винкасар®, Teva Pharmaceuticals; маркибо®, Talon Therapeutics); темозоломид (пролекарство для алкилирующее средства - 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамида (МТИК), темодар®, Merck); цитарабин для введения путем инъекции (ara-C, антиметаболический аналог цитидина, Pfizer); ломустин (алкилирующее средство, цееНУ®, Bristol-Myers Squibb; глеостин®, NextSource Biotechnology); азацитидин (пиримидиннуклеозидный аналог цитидина, видаза®, Celgene); омацетаксин-мепесукцинат (сложный эфир цеталотаксина) (ингибитор протеинсинтазы, синрибо®; Teva Pharmaceuticals); аспарагиназа Erwinia *chrysanthemi* (фермент для уменьшения количества аспарагина, элспар®, Lundbeck; эрвиназа®, EUSA Pharma); эрибулинмезилат (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, халавен®, Eisai); кабазитаксел (ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, евтана®, Sanofi-Aventis); капецетабин (ингибитор тимидилатсинтазы, кселода®, Genentech); бендамустин (бифункциональное производное мехлорэтамина, полагают, что оно образует промежуточные сшивки ДНК, треанда®, Cephalon/Teva); иксабепилон (полусинтетический аналог эпотилона В, ингибитор микротрубочек, антимитотическое средство на основе тубулина, иксемпра®, Bristol-Myers Squibb); неларабин (пролекарство аналога дезоксигуанозина, нуклеозидный ингибитор метаболизма, арранон®, Novartis); клорафабин (пролекарство ингибитора рибонуклеотидредуктазы, конкурентный ингибитор дезоксицитидина, клорал®, Sanofi-Aventis); и трифлуридин и типирацил (аналог нуклеозида на основе тимидина и ингибитор тимидинфосфорилазы, лонсурф®, Taiho Oncology).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор киназы или антагонист VEGF-R. Утвержденные к применению ингибиторы VEGF и ингибиторы киназы, применимые в настоящем изобретении, включают: бевацизумаб (авастин®, Genentech/Roche) моноклональное антитело к VEGF; рамуцирумаб (цирамза®,

Еli Lilly), антитело к VEGFR-2 и зив-афлиберцепт, также известный, как VEGF Trap (залтрап®; Regeneron/Sanofi): ингибиторы VEGFR, такие как регорафениб (стиварга®, Bayer); вандетаниб (капрелса®, AstraZeneca); акситиниб (инлита®, Pfizer); и ленватиниб (ленвима®, Eisai); ингибиторы Raf, такие как сорафениб (неваксар®, Bayer AG и Onyx); дабрафениб (тафинлар®, Novartis) и вемурафениб (зелбораф®, Genentech/Roche); ингибиторы МЕК, такие как кобиметаниб (котеллик®, Exelexis/Genentech/Roche); траметиниб (мекинист®, Novartis); ингибиторы тирозинкиназы Bcr-Abl, такие как иматиниб (глеевек®, Novartis); нилотиниб (тасигна®, Novartis); дасатиниб (сприцел®,

5

10

15

20

25

30

BristolMyersSquibb); босутиниб (босулиф®, Pfizer) и понатиниб (айклусиг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы Her2 и EGFR, такие как гефитиниб (иресса®, AstraZeneca); эрлотиниб (таркева®, Genentech/Roche/Astellas); лапатиниб (тайкерб®, Novartis); афатиниб (гилотриф®, Boehringer Ingelheim); осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca) и бригатиниб (алунбриг®, Ariad Pharmaceuticals); ингибиторы с-Met и VEGFR2, такие как кабозанитиб (кометрик®, Exelexis); и ингибиторы множества киназ, такие как сунитиниб (сутент®, Pfizer); пазопаниб (вотриент®, Novartis); ингибиторы ALK, такие как кризотиниб (ксалкори®, Pfizer); церитиниб (зикадия®, Novartis) и алектиниб (алекенза®, Genentech/Roche); ингибиторы тирозинкиназы Брутона, такие как ибрутиниб (имбрувика®, Pharmacyclics/Janssen); и ингибиторы рецептора Flt3, такие как мидостаурин (ридапт®, Novartis).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НМКРЛ с мутацией EGFR у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и одного или большего количества ингибиторов киназы EGFR (например, гефитиниба, эрлотиниба, лапатиниба, афатиниба, осимертиниба, бригатиниба и т. п.).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения НМКРЛ с мутацией EGFR у нуждающегося в нем пациента, включающему введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и эрлотиниба.

Другие ингибиторы киназы и антагонисты VEGF-R, которые находятся на стадии разработки, и которые можно применять в настоящем изобретении,

включают тивозаниб (Aveo Pharmaecuticals); ваталаниб (Bayer/Novartis); луцитаниб (Clovis Oncology); довитиниб (TKI258, Novartis); чиаураниб (Chipscreen Biosciences); CEP-11981 (Cephalon); линифаниб (Abbott Laboratories); нератиниб (HKI-272, Puma Biotechnology); радотиниб (Supect®, IY5511, Il-Yang Pharmaceuticals, S. Korea); руксолитиниб (якафи®, Incyte Corporation); PTC299 (РТС Therapeutics); CP-547,632 (Pfizer); форетиниб (Exelexis, GlaxoSmithKline); квизатиниб (Daiichi Sankyo) и мотесаниб (Amgen/Takeda).

5

10

15

20

25

30

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения отторжения трансплантата органа или реакции "трансплантат против хозяина", включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества дополнительных терапевтических средств, выбранных из числа следующих: стероид, циклоспорин, FK506, рапамицин, ингибитор пути передачи сигнала Hedgehog, ингибитор BTK, ингибитор JAK/pan-JAK, ингибитор ТҮК2, ингибитор PI3K и ингибитор SYK.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора ВТК, где заболевание выбрано из числа следующих: воспалительная болезнь кишечника, артрит, системная красная волчанка (СКВ), васкулит, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, болезнь Стилла, ювенильный артрит, диабет, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, тиреоидит Орда, болезнь Грейвса, аутоимунный тиреоидит, синдром Шегрена, рассеянный склероз, системный склероз, нейроборрелиоз Лайма, синдром Гийена-Барре, острый рассеянный энцефаломиелит, болезнь Аддисона, синдром опсоклонусмиоклонус, анкилозирующий спондилез, синдром антифосфолипидных антител, апластическая анемия, аутоиммунный гепатит, аутоиммунный гастрит, пернициозная анемия, целиакия, синдром Гудпасчера, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, неврит зрительного нерва, склеродермия, первичный билиарный цирроз, синдром Рейтера, синдром Такаясу, височный артериит, тепловая аутоиммунная гемолитическая анемия, гранулематоз Вегенера, псориаз, генерализованная алопеция, болезнь Бехчета, хроническая усталость, вегетативная дистония, мембранозная гломерулонефропатия,

5

10

15

20

25

30

эндометриоз, интерстициальный цистит, обыкновенная пузырчатка, буллезный пемфигоид, нейромиотомия, склеродермия, вульводиния, гиперпролиферативное заболевание, отторжение трансплантированных органов или тканей, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД, также известный, как ВИЧ), диабет типа 1, реакция "трансплантат против хозяина", трансплантация, трансфузия, анафилаксия, аллергии (например, аллергии на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, клещей домашней пыли или тараканов), гиперчувствительность типа І, аллергический конъюнктивит, аллергический ринит и атопический дерматит, астма, аппендицит, атопический дерматит, астма, аллергия, блефарит, бронхиолит, бронхит, бурсит, цервицит, холангит, холецистит, хроническое отторжение трансплантата, колит, конъюнктивит, болезнь Крона, цистит, дакриоаденит, дерматит, дерматомиозит, энцефалит, эндокардит, эндометрит, энтерит, энтероколит, эпикондилит, эпидидимит, фасциит, фиброзит, гастрит, гастроэнтерит, пурпура Шенлейна-Геноха, гепатит, гнойный гидраденит, иммуноглобулин-А-нефропатия, интерстициальное заболевание легких, ларингит, мастит, менингит, миелит миокардит, миозит, нефрит, оофорит, орхит, остит, отит, панкреатит, паротит, перикардит, перитонит, фарингит, плеврит, флебит, пневмонит, пневмония, полимиозит, проктит, простатит, пиелонефрит, ринит, сальпингит, синусит, стоматит, синовит, тендинит, тонзиллит, язвенный колит, увеит, вагинит, васкулит или вульвит, В-клеточное пролиферативное нарушение, например, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, хроническая лимфоцитарная лимфома, хронический лимфолейкоз, острый лимфолейкоз, пролимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмоцитарная лимфома/макроглобулинемия Вальденстрема, селезеночная лимфома из клеток маргинальной зоны, множественная миелома (также известная, как плазмаклеточная миелома), неходжкинская лимфома, ходжкинская лимфома, плазмоцитома, внеузловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, узловая В-клеточная лимфома из клеток маргинальной зоны, лимфома из клеток зоны мантии, медиастинальная (тимическая) крупноклеточная В-клеточная лимфома, внутрисосудистая крупноклеточная В-клеточная лимфома, первичная выпотная лимфома, лимфома/лейкоз Беркитта или лимфоматоидный гранулематоз, рак молочной железы, рак предстательной железы или рак тучных

5

10

15

20

25

30

клеток (например, мастоцитома, тучноклеточный лейкоз, тучноклеточная саркома, мастоцитоз), рак кости, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, заболевания костей и суставов, включая, но не ограничиваясь только ими, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак кости, метастазирование в кости, тромбоэмболическое нарушение (например, инфаркт миокарда, стенокардия, реокклюзия после ангиопластики, рестеноз после ангиопластики, реокклюзия после аортокоронарного шунтирования, рестеноз после аортокоронарного шунтирования, удар, транзиторная ишемия, окклюзионное нарушение периферических артерий, легочная эмболия, тромбоз глубоких вен), воспалительное заболевание таза, уретрит, солнечный ожог кожи, синусит, пневмонит, энцефалит, менингит, миокардит, нефрит, остеомиелит, миозит, гепатит, гастрит, энтерит, дерматит, гингивит, аппендицит, панкреатит, холецистит, агаммаглобулинемия, псориаз, аллергия, болезнь Крона, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Шегрена, отторжение трансплантата ткани, сверхострое отторжение трансплантированных органов, астма, аллергический ринит, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ), аутоиммунное плюригландулярное заболевание (также известное, как аутоиммунный плюригландулярный синдром), аутоиммунная алопеция, пернициозная анемия, гломерулонефрит, дерматомиозит, рассеянный склероз, склеродермия, васкулит, аутоиммунные гемолитические и тромбоцитопенические состояния, синдром Гудпасчера, атеросклероз, болезнь Аддисона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, диабет, септический шок, системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, псориатический артрит, ювенильный артрит, остеоартрит, хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, макроглобулинемия Вальденстрема, злокачественная миастения, тиреоидит Хашимото, атопический дерматит, дегенеративное заболевание сустава, витилиго, аутоиммунный гипопитуитаризм, синдром Гийена-Барре, болезнь Бехчета, склеродермия, грибовидный микоз, острые воспалительные ответы (такие как острый респираторный дистресссиндром и ишемическое/реперфузионное поражение) и болезнь Грейвса.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение

нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное нарушение, ангиогенное нарушение, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, связанное с гормонами заболевание, патологические состояния, связанные с трансплантацией органа, иммунодефицитные нарушения, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, хронический миелолейкоз (ХМЛ), хронический лимфолейкоз (ХЛЛ), заболевание печени, иммунные патологические состояния, включающие активацию Т-клеток, сердечно-сосудистое нарушение и нарушение ЦНС.

5

10

15

20

25

30

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или ослабления тяжести заболевания, включающему введение нуждающемуся в нем пациенту соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или его фармацевтически приемлемой соли и ингибитора PI3K, где заболевание выбрано из числа следующих: доброкачественная или злокачественная опухоль, карцинома или солидная опухоль головного мозга, почек (например, почечноклеточная карцинома (ПКК)), печени, надпочечников, мочевого пузыря, молочной железы, желудка, опухоли кишечника, яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легких, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичек, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркома, глиобластома, нейробластомы, множественная миелома или желудочнокишечный рак, в особенности, карцинома толстой кишки или колоректальная аденома, или опухоль головы и шеи, гиперпролиферация эпидермиса, псориаз, гиперплазия предстательной железы, неоплазия, неоплазия эпителиального характера, аденома, аденокарцинома, кератоакантома, эпидермоидная карцинома, крупноклеточная карцинома, немелкоклеточная карцинома легких, лимфомы (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и ходжкинскую лимфому (также называющуюся болезнью Ходжкина)), карцинома молочной железы, фолликулярная карцинома, недифференцированная карцинома, папиллярная карцинома, семинома, меланома или лейкоз, заболевания, включающие синдром Коудена, болезнь Лермитта-Дудоса и синдром Банаяна5

10

15

20

25

30

Зонана, или заболевания, в которых аберрантно активирован путь РІЗК/РКВ, астма любого типа или генеза, включая наследственную (неаллергическую) астма и приобретенную (аллергическую) астму, слабую астму, астму средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией, острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром у взрослых (ОРДВ), хроническое обструктивное легочное заболевание, хроническое обструктивное заболевание дыхательных путей или хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЛЗ, ХОЗД или ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей после лечения другим лекарственным средством, в частности, другим лекарственным средством для ингаляции, бронхит любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь только ими, острый, арахиновый, катаральный, крупозный, хронический или гнойный бронхит, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдром Леффлера, эозинофильная пневмония, заражение паразитами ((в частности, многоклеточными), включая тропическую эозинофилию), бронхолегочный аспергиллез, нодозный полиартериит (включая синдром Черджа-Штросса), эозинофильная гранулема и связанные с эозинофилами нарушения, поражающие дыхательные пути, вызванные реакцией на лекарственное средство, псориаз, контактный дерматит, атопический дерматит, гнездная алопеция, полиморфная эритема, герпетиформный дерматит, склеродермия, витилиго, аллергический васкулит, крапивница, буллезный пемфигоид, красная волчанка, обыкновенная пузырчатка, приобретенный буллезный эпидермолиз, конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболевания, поражающие нос, включая аллергический ринит, и воспалительное заболевание, в которое вовлечены аутоиммунные реакции, или обладающее аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), системная красная волчанка, ревматоидный артрит,

полихондрия, склеродермия, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, злокачественная миастения, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическое спру, аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринная офтальмопатия, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатию с минимальными изменениями), рестеноз, кардиомегалия, атеросклероз, инфаркт миокарда, ишемический удар и застойная сердечная недостаточность, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз, болезнь Гентингтона и ишемия головного мозга, и нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим поражением, нейротоксичностью глутамата и гипоксией.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор фосфатидилинозит-3-киназы (РІЗК). В некоторых вариантах осуществления ингибитор РІЗК выбран из числа следующих: иделалисиб (зиделиг®, Gilead), алпелисиб (ВҮL719, Novartis), таселизиб (GDC-0032, Genentech/Roche); пиктилизиб (GDC-0941, Genentech/Roche); копанлизиб (BAY806946, Bayer); дувелисиб (ранее IPI-145, Infinity Pharmaceuticals); PQR309 (Piqur Therapeutics, Switzerland) и TGR1202 (ранее RP5230, TG Therapeutics).

Соединения и композиции, соответствующие способу, предлагаемому в настоящем изобретении, можно вводить с использованием любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или облегчения тяжести рака, аутоиммунного нарушения, пролиферативного нарушения, воспалительного нарушения, нейродегенеративного или неврологического нарушения, шизофрении, связанного с костями нарушения, заболевания печени или нарушения сердечной деятельности. Точное необходимое количество будет разным для разных субъектов и зависит от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного средства, пути его введения и т. п. Для облегчения введения и равномерности дозировки соединения, предлагаемые

в настоящем изобретении, предпочтительно готовить в виде разовых дозированных форм. Выражение "разовая дозированная форма" при использовании в настоящем изобретении означает отдельную порцию средства, подходящую для подвергающегося лечению пациента. Однако следует понимать, что полную суточную дозу соединений и композиций, предлагаемых в настоящем изобретении, определяет лечащий врач в соответствии с тщательной медицинской оценкой. Конкретная доза, эффективная для каждого конкретного пациента или организма, будет зависеть от ряда факторов, включая подвергающееся лечению нарушение и тяжесть нарушения, активность конкретного использующегося соединения, конкретную использующуюся композицию, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента, время введения, путь введения и скорость выведения конкретного использующегося соединения, продолжительности лечения, лекарственных средств, использующихся в комбинации с конкретным использующимся соединением или совместно с ним, и подобных факторов, хорошо известных в медицине.

5

10

15

20

25

30

Фармацевтически приемлемые композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, вагинально, внутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), трансбуккально, в виде спрея для пероарльного или назального введения и т. п., в зависимости от тяжести подвергающейся лечению инфекции. В некоторых вариантах осуществления соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить перорально или парентерально при дозах, равных от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг, и предпочтительно равных от примерно 1 до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта/сутки, один или большее количество раз в сутки для обеспечения необходимого терапевтического воздействия.

Жидкие дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают, но не ограничиваются только ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно использующиеся в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт,

изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло из зародышей, оливковое, касторовое, кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли, и сложные эфиры сорбита и жирных кислот и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции, предназначенные для перорального введения, также могут содержать вспомогательные вещества, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые добавки и отдушки.

5

10

15

20

25

30

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, можно приготовить с использованием известных в данной области техники подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильный раствор, суспензию или эмульсию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. В число приемлемых носителей и разбавителей, которые можно использовать, входят вода, раствор Рингера, соответствующий ФСША (Фармакопея США), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое жидкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления средств для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Препараты для инъекций можно стерилизовать, например, фильтрованием через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих средств и получить стерильные твердые композиции, которые перед использованием можно растворить или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекции.

Для продления воздействия соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, часто желательно замедлить всасывание лекарственного средства, введенного с помощью подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, плохо растворимого в воде. В этом случае скорость всасывания лекарственного средства зависит от скорости его растворения,

которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и использующейся кристаллической формы. Альтернативно, замедленное всасывание введенного парентерально лекарственного средства можно обеспечить путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Вводимые путем инъекции формы-депо готовят путем формирования микрокапсулирующих матриц соединения в биологически разлагающихся полимерах, таких как полилактид-полигликолид. Путем регулирования отношения количества соединения к количеству полимера и конкретного использующегося полимера можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагающихся полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Вводимые путем инъекции препараты-депо также можно приготовить путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма.

5

10

15

20

25

30

Композициями, предназначенными для ректального или вагинального введения, предпочтительно являются суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с подходящими не оказывающими раздражающее воздействие инертными наполнителями или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы, предназначенные для перорального введения, включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах, активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым инертным наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат и/или а) наполнителями или средствами, увеличивающими объем, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камель акации, c) влагоудерживающими веществами, такими как глицерин, d) агентами, обеспечивающим распадаемость, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e)

агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями впитывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, пропанол и моностеарат гликоля, h) впитывающими средствами, такими как каолин и бентонитовая глина, и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма также может включать буферные агенты.

5

10

15

20

25

30

Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие большой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска. Твердые композиции аналогичного типа также можно использовать в качестве наполняющих материалов в заполненных капсулах из мягкого или твердого желатина с использованием таких инертных наполнителей, как лактоза или молочный сахар, а также обладающие высокой молекулярной массой полиэтиленгликоли и т. п.

Активные соединения также можно использовать в микрокапсулированном виде с одним или большим количеством инертных наполнителей, указанных выше. Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другие покрытия, хорошо известные в области, относящейся к приготовлению фармацевтических средств. В таких твердых дозированных формах активное соединение можно смешать по меньшей мере с одним инертным разбавителем,

таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут включать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, не являющиеся инертными разбавителями, например, смазывающие вещества, предназначенные для изготовления таблеток, и другие средства, использующиеся для изготовления таблеток, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы также могут включать буферные агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие непрозрачность, а также могут обладать таким составом, чтобы активный ингредиент (ингредиенты) высвобождался только или предпочтительно на определенном участке кишечника, необязательно в замедленном режиме. Примеры веществ, которые можно использовать для таких целей, включают полимерные вещества и воска.

5

10

15

20

25

30

Дозированные формы для местного или чрескожного введения соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, формы для ингаляции и пластыри. Активный компонент в стерильных условиях смешивают с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферными веществами, которые могут потребоваться. Офтальмологические препараты, капли для ушей и глазные капли также входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, в объем настоящего изобретения также входит применение чрескожных пластырей, дополнительное преимущество которых заключается в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы можно изготовить путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Для увеличения потока соединения через кожу также можно использовать средства, улучшающие впитывание. Скорость можно регулировать путем использования регулирующей скорость мембраны или путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы или разложения протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности или разложения STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутантов в биологическом образце, включающему стадию введения указанного биологического образца во взаимодействие с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, или с композицией, содержащей указанное соединение.

5

10

15

20

25

30

Термин "биологический образец" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, клеточные культуры или их экстракты; полученный с помощью биопсии материал, взятый у млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, экскременты, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма, или их экстракты,.

Ингибирование активности и/или разложение белка STAT или белка, выбранного из числа следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, в биологическом образце применимо для целого ряда целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются только ими, переливание крови, трансплантацию органа, хранение биологического образца и биологические исследования.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу разложения протеинкиназы и/или ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу разложения и/или ингибирования активности одного или большего количества следующих: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения нарушения, опосредуемого одним или большим количеством следующих STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B или STAT6, или их мутанты, у нуждающегося в нем пациента, включающему стадию введения указанному пациенту с соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, или содержащей его

фармацевтически приемлемой композиции. Такие нарушения подробно описаны в настоящем изобретении.

В зависимости от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния или заболевания в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, также могут содержаться дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения этого патологического состояния. При использовании в настоящем изобретении дополнительные терапевтические средства, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или патологического состояния, представляют собой известные, как "подходящие для подвергающегося лечению заболевания или патологического состояния".

5

10

15

20

25

30

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно успешно применять в комбинации с другими антипролиферативными соединениями. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются только ими ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, активные по отношению к микротрубочкам; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондезацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; анти-андрогены; ингибиторы метионинаминопертидазы; ингибиторы матричной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологической реакции; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасомы; соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови; соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногелданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17деметоксигелданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010, выпускающиеся фирмой Conforma Therapeutics; темозоломид (темодал®); ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или

SB743921, выпускающиеся фирмой GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин, выпускающиеся фирмой CombinatoRx; ингибиторы МЕК, такие как ARRY142886, выпускающийся фирмой Array BioPharma, AZD6244, выпускающийся фирмой AstraZeneca, PD181461, выпускающийся фирмой Pfizer, и лейковорин.

5

10

15

20

25

30

Термин "ингибитор ароматазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое ингибирует продуцирование эстрогена, например, превращение субстратов андростендиона и тестостеронв в эстрон и эстрадиол соответственно. Термин включает, но не ограничивается только ими стероиды, в особенности, атаместан, эксеместан и форместан, и, в частности, нестероидные соединения, в особенности, аминоглутетимид, роглетимид, пироглютетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Эксеместан выпускается под торговым названием аромазинтм. Форместан выпускается под торговым названием лентарон^{тм}. Фадрозол выпускается под торговым названием афема^{тм}. Анастрозол выпускается под торговым названием аримидекстм. Летрозол выпускается под торговыми названиями фемара $^{\text{TM}}$ или фемар $^{\text{TM}}$. Аминоглутетимид выпускается под торговым названием ориметентм. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая химиотерапевтическое средство, которое представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для лечения гормональнорецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор mTOR, который ингибирует пролиферацию клеток, ангиогенез и поглощение глюкозы. В некоторых вариантах осуществления ингибитором mTOR является эверолимус (афинитор®, Novartis); темсиролимус (торизел®, Pfizer) и сиролимус (рапамун®, Pfizer).

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является ингибитор ароматазы. В некоторых вариантах осуществления ингибитор ароматазы выбран из числа следующих: эксеместан (аромазин®, Pfizer); анастазол (аримидекс®, AstraZeneca) и летрозол (фемара®, Novartis).

Термин "антиэстроген" при использовании в настоящем изобретении означает соединение, которое противодействует воздействию эстрогена на

уровне эстрогенного рецептора. Термин включает, но не ограничивается только ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и ралоксифенгидрохлорид. Тамоксифен выпускается под торговым названием нолвадекстм. Ралоксифенгидрохлорид выпускается под торговым названием эвистатм. Фулвестрант можно вводить в выпускающейся под торговым названием фазлодекстм форме. Комбинация, предлагаемая в настоящем изобретении, включающая хемотерапевтическое средство, которое является антиэстрогеном, является особенно полезной для лечения эстрогенных рецептороположительных опухолей, таких как опухоли молочной железы.

5

10

15

20

25

30

Термин "антиандроген" при использовании в настоящем изобретении означает любое соединение, которое может ингибировать биологические воздействие андрогенных гормонов, и включает, но не ограничивается только ими,, бикалутамид (касодекстм). Термин "агонист гонадорелина" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, абареликс, гозерелин и гозерелинацетат. Гозерелин можно вводить в выпускающейся под торговым названием золадекстм форме.

Термин "ингибитор топоизомеразы I" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан можно вводить, например, в той форме, в которой он продается, например, под торговым названием камптосар^{тм}. Топотекан выпускается под торговым названием гикамптин^{тм}.

Термин "ингибитор топоизомеразы П" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный препарат, такой как каеликс^{тм}), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны - митоксантрон и лосоксантрон, и подофиллотоксины - этопозид и тенипозид. Этопозид выпускается под торговым названием этопофос^{тм}. Тенипозид выпускается под торговым названием VM 26-бристол. Доксорубицин выпускается под торговым названием акрибластин ^{тм} или адриамицин^{тм}. Эпирубицин выпускается под торговым названием фарморубицин^{тм}. Идарубицин выпускается под торговым названием заведос^{тм}. Митоксантрон выпускается под торговым названием новантрон.

Термин "средство, активное по отношению к микротрубочкам" означает стабилизирующие микротрубочки, дестабилизирующие микротрубочки соединения и ингибиторы полимеризации микротубулина, включая, но не ограничиваясь только ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластинсульфат, винкристин или винкристинсульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны, и их производные. Паклитаксел выпускается под торговым названием таксолтм. Доцетаксел выпускается под торговым названием винбластин R.PTM. Винбластинсульфат выпускается под торговым названием винбластин R.PTM.

5

10

15

20

25

30

Термин "алкилирующее средство" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или глиадел). Циклофосфамид выпускается под торговым названием циклостин^{тм}. Ифосфамид выпускается под торговым названием голоксан^{тм}.

Термин "ингибиторы гистондезацетилазы" или "ингибиторы HDAC" означает соединения, которые ингибируют гистондезацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются только ими, субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA).

Термин "противоопухолевый антиметаболит" включает, но не ограничивается только ими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, деметилирующие ДНК соединения, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат, и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин выпускается под торговым названием кселода^{ТМ}. Гемцитабин выпускается под торговым названием гемзар^{ТМ}.

Термин "соединение платины" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, цисплатин, цисплатинум и оксалиплатин. Карбоплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием карбоплаттм. Оксалиплатин можно вводить, например, в той форме, в которой он выпускается, например, под торговым названием элоксантинтм.

Термин "ингибитор Bcl-2" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к белку В-клеточной лимфомы 2

(Всl-2), включая, но не ограничиваясь только ими, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы pan-Bcl-2, выпускающиеся фирмой Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), генасенсе (G3139), HA14-1 (и его аналоги, см. WO 2008/118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US 7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO 2004/106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения группы TW (University of Michigan) и венетоклакс. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Всl-2 является малая молекула-лекарственное средство. В некоторых вариантах осуществления ингибитором Всl-2 является пептидомиметик.

5

10

15

20

25

30

Термин "соединения, направленно действующие/уменьшающие активность протеин- или липидкиназы; или активности протеин- или липидфосфатазы; или другие антиангиогенные соединения" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треонинкиназы или липидкиназы, такие как а) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как, производное N-фенил-2пиримидинамина, такое как, иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); с) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в особенности, соединения, которые ингибируют активность киназы рецептора IGF-I, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Trk, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора Axl; f) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы

5

10

15

20

25

30

рецептора Ret; g) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназы рецептора Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность тирозинкиназ рецептора c-Kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства тирозинкиназ рецептора с-Кіt, в особенности, соединения, которые ингибируют рецептор с-Кіт, такие как иматиниб; і) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов их слияния с генами (например, BCR-Abl-киназы) и мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства с-AbI и продуктов их слияния с генами, такие как, производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как, иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955, выпускающийся фирмой ParkeDavis; или дасатиниб (BMS-354825; j) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназ С (РКС) и семейства серинтреонинкиназ Raf, представителей семейств MEK, SRC, JAK/pan-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, TYK2, BTK и ТЕС, и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (СДК), включая производные стауроспорина, такие как, мидостаурин; примеры других соединений включают, например, UCN-01, сафингол, ВАУ 43-9006, бриостатин 1; перифосин; илмофосин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; FTIs; PD184352 или QAN697 (ингибитор P13K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматинибмезилат (глеевектм) или тирфостин, такой как тирфостин A23/RG-50810; AG 99; тирфостин AG 213; тирфостин AG 1748; тирфостин AG 490; тирфостин В44; тирфостин В44 (+)-энантиомер; тирфостин АG 555; AG 494; тирфостин АG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4{[(2,5дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); 1) соединения, направленно действующие, уменьшающие или

5

10

15

20

25

30

ингибирующие активность семейства тирозинкиназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR1, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность семейства рецепторов эпидермального фактора роста, в особенности, ими являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора EGF, например, рецептора EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с относящимися к EGF или EGF лигандами, CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (герцептин^{тм}), цетуксимаб (эрбутукс^{тм}), иресса, тарцева, OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7Н-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора с-Меt, такие как соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецептора с-Меt, в особенности, соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора с-Меt, или антитела, которые направленно действуют на внеклеточный домен с-Met или связываются с HGF, n) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность одной или большего количества киназ являющихся представителями семейства ЈАК (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или pan-JAK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; о) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность киназы РІЗ (РІЗК) включая, но не ограничиваясь только ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие сигнальную активность белка Hedgehog (Hh) или путей передачи сигнала сглаженного рецептора (SMO), включая, но не ограничиваясь только ими, циклопамин, висмодегиб, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как, окадаевая кислота или ее производные.

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является антагонист фактора роста, такой как антагонист тромбоцитарного фактора роста (PDGF) или эпидермального фактора роста (EGF), или его рецептора (EGFR). Утвержденные к применению антагонисты PDGF, которые можно применять в настоящем изобретении, включают оларатумаб (лартруво®; Eli Lilly). Утвержденные к применению антагонисты EGFR, которые можно применять в настоящем изобретении, включают цетуксимаб (эрбутукс®, Eli Lilly); нецитумумаб (портразза®, Eli Lilly), панитумумаб (вектибикс®, Amgen) и осимертиниб (направленно действующий на активированный EGFR, тагриссо®, AstraZeneca).

5

10

15

20

25

30

Термин "ингибитор РІЗК" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к одному или большему количеству ферментов семейства фосфатидилинозит-3-киназ, включая, но не ограничиваясь только ими РІЗКα, РІЗКγ, РІЗКδ, РІЗКβ, РІЗК-С2α, РІЗК-С2β, РІЗК-С2γ, Vps34, р110-α, р110-β, р110-γ, р110-δ, р85-α, р85-β, р55-γ, р150, р101 и р87. Примеры ингибиторов РІЗК, применимых в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими, АТU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолизиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

Термин "ингибитор ВТК" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе Брутона (ВТК), включая, но не ограничиваясь только ими AVL-292 и ибрутиниб.

Термин "ингибитор SYK" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к тирозинкиназе селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь только ими, PRT-062070, R-343, R-333, эксцеллар, PRT-062607 и фостаматиниб.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ВТК, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2008/039218 и WO 2011/090760, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих SYK, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2003/063794, WO 2005/007623 и WO 2006/078846, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

5

10

15

20

25

30

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих РІЗК, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2004019973, WO 2004089925, WO 2007016176, US 8138347, WO 2002088112, WO 2007084786, WO 2007129161, WO 2006122806, WO 2005113554 и WO 2007044729, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Дополнительные примеры соединений, ингибирующих ЈАК, и условия проведения лечения такими соединениями в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, описаны в WO 2009114512, WO 2008109943, WO 2007053452, WO 2000142246 и WO 2007070514, полное содержание каждого из которых включено в настоящее изобретение в качестве ссылки.

Другие антиангиогенные соединения включают соединения, обладающие другим механизмом их активности, например, не связанным с ингибированием протеин- или липидкиназы, например, талидомид (таломид^{тм}) и TNP-470.

Примеры ингибиторов протеасомы, подходящих для применения в комбинации с соединениями, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются только ими бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салинспорамид А, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеин- или липидфосфатазы, являются, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, например, окадаевая кислота или ее производное.

Соединения, которые индуцируют процессы дифференциации клеток, включают, но не ограничиваются только ими, ретиноевую кислоту, α -, γ - или δ -токоферол, или α -, γ - или δ -токотриенол.

Термин "ингибитор циклооксигеназы" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и производные, такие как целекоксиб (целебрекс^{ТМ}), рофекоксиб (виокс^{ТМ}), эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как, 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторамино)фенилуксусная кислота, и лумиракоксиб.

5

10

15

20

25

30

Термин "бисфосфонаты" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, риседроновую и золендроновую кислоту. Этридроновая кислота выпускается под торговым названием дидронел^{тм}. Клодроновая кислота выпускается под торговым названием бонефос^{тм}. Тилудроновая кислота выпускается под торговым названием скелид^{тм}. Памидроновая кислота выпускается под торговым названием аредиа^{тм}. Алендроновая кислота выпускается под торговым названием фосамакс^{тм}. Ибандроновая кислота выпускается под торговым названием бондранат^{тм}. Риседроновая кислота выпускается под торговым названием актонел^{тм}. Золендроновая кислота выпускается под торговым названием зомета^{тм}.

Термин "ингибиторы mTOR" означает соединения, которые ингибируют мишень воздействия рапамицина у млекопитающих (mTOR), и которые обладают антипролиферативной активностью, такие как сиролимус (рапамун®), эверолимус (цертикан^{тм}), ССІ-779 и АВТ578.

Термин "ингибитор гепариназы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют разложение гепаринсульфата. Термин включает, но не ограничивается только им, PI-88.

Термин "модификатор биологической реакции" при использовании в настоящем изобретении означает лимфокин или интерфероны.

Термин "ингибитор онкогенных изоформ Ras", таких как, H-Ras, K-Ras или N-Ras, при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras, например, "ингибитор фарнезилтрансферазы", такой как, L-744832, DK8G557 или R115777 (зарнестра™).

Термин "ингибитор теломеразы" при использовании в настоящем

изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, предпочтительно представляют собой соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такие как теломестатин.

5

10

15

20

25

30

Термин "ингибитор метионинаминопептидазы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются только ими, бенгамид или его производные.

Термин "ингибитор протеосомы" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы. Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность протеосомы, включают, но не ограничиваются только ими, бортезомиб (велкаде^{тм}), карфилзомиб (кипролис®, Amgen) и иксазомиб (нинларо®, Takeda), и MLN 341.

Термин "ингибитор матричной металлопротеиназы" или "ингибитор ММР" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, пептидомиметические и непептидомиметические ингибиторы коллагена, производные тетрациклина, например, пептидомиметический ингибитор гидроксамата - батимастат и его обладающий пероральной биологической доступностью аналог - маримастат (ВВ-2516), приномастат (АG3340), метастат (NSC 683551) BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, ММI270В или ААЈ996.

Термин "соединения, применяющиеся для лечения злокачественных заболеваний крови" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон,1-β-D-арабинофурансилцитозин (ага-с) и бисульфан; и ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют киназы анапластической лимфомы.

Соединениями, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), предпочтительно являются соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей семейства тирозинкиназ рецептора Flt-3R, такие как, PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

5

10

15

20

25

30

Термин "ингибиторы HSP90" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную (АТФаза = аденозинтрифосфатаза) активность HSP90; разрушающие направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие клиентные белки HSP90 по убиквитиновому пути протеосомы. Соединения, направленно действующие, уменьшающие или ингибирующие специфическую АТФазную активность HSP90, предпочтительно представляют собой соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, например, 17-аллиламино,17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина, другие родственные гелданамицину соединения, радицикол и ингибиторы HDAC.

Термин "антипролиферативные антитела" при использовании в настоящем изобретении включает, но не ограничивается только ими, трастузумаб (герцептин[™]), трастузумаб-DM1, эрбутукс, бевацизумаб (авастин[™]), ритуксимаб (ритуксан®), PRO64553 (антитело к CD40) и антитело к 2C4. Антитела означают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, мультиспецифические антитела, сформированные по меньшей мере из двух интактных антител, и фрагменты антител, если они обладают необходимой биологической активностью.

Для лечения острого миелолейкоза (ОМЛ) соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять в комбинации со стандартными средствами лечения лейкоза, в особенности, в комбинации с терапевтическими средствами, применяющимися для лечения ОМЛ. В частности, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, применимыми для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, ага-С, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и РКС412.

Другие противолейкозные средства включают, например, ara-C, аналог пиримидина, который является 2 -альфа-гидроксирибозным (арабинозид) производным дезоксицитидина. Также включен пуриновый аналог гипоксантина гипоксантин, 6-меркаптопурин (6-MP) и флударабинфосфат.

5

10

15

20

25

30

Соединения, которые направленно действуют, уменьшают или ингибируют активность ингибиторов гистондезацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилид гидроксамовой кислоты (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных, как гистондезацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин A и соединения, раскрытые в US 6552065, включая, но не ограничиваясь только ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2Е-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1Н-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2Е-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в особенности, лактат.

"Антагонисты соматостатинового рецептора" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые направленно действуют, воздействуют или ингибируют соматостатиновый рецептор, такие как октреотид и SOM230.

Методики повреждения опухолевых клеток представляют собой такие, как использующие ионизирующее излучение. Термин "ионизирующее излучение", использующийся выше и ниже в настоящем изобретении, означает ионизирующее излучение, представляющее собой электромагнитное излучение (такое как рентгеновское излучение и гамма-излучение) или частицы (такие как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение применяется в лучевой терапии, но не ограничивается только ею, и оно известно в данной области техники. См. публикацию Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

Также включены средства, связывающие EDG и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин "средства, связывающие EDG" при использовании в настоящем изобретении означает класс иммуносупрессивных средств, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, такие как FTY720. Термин "ингибиторы рибонуклеотидредуктазы" означает аналоги пиримидиновых или пуриновых нуклеозидов, включая, но не ограничиваясь

только ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в особенности, в комбинации с ara-C для лечения ОЛЛ) и/или пентостатин. Ингибиторами рибонуклеотидредуктазы предпочтительно являются гидроксимочевина или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

5

10

15

20

25

30

Также включены, в частности, соединения, белки или моноклональные антитела к VEGF, такие как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазинсукцинат; ангиостатин^{ТМ}; эндостатин^{ТМ}; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб или антитела к VEGF, или антитела к рецептору VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как макугон; ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитела к VEGFR-2 IgGI, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (авастин^{ТМ}).

"Фотодинамическая терапия" при использовании в настоящем изобретении означает терапию, в которой используют определенные химические вещества, известные, как фотосенсибилизирующие соединения, применяющиеся для лечения или предупреждения раковых заболеваний. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями, как визудинтм и порфимер натрия.

"Ангиостатические стероиды" при использовании в настоящем изобретении означают соединения, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, такие как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17-α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

"Имплантаты, содержащие кортикостероиды" означают такие соединения, как флуоцинолон и дексаметазон.

"Другие химиотерапевтические соединения" включают, но не ограничиваются только ими, растительные алкалоиды, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; мшРНК (малая образующая шпильки РНК) или миРНК; или разные соединения, или соединения, обладающие другим или неизвестным механизмом действия.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических соединений, предназначенных для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, предпочтительно для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в настоящем изобретении, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в качестве средств, обеспечивающих снижение необходимой дозы или ослабление возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или его можно вводить отдельно, одновременно с введением другого лекарственного вещества или после его введения. Соответственно, в объем настоящего изобретения входит комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, указанное соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или в разных фармацевтических композициях.

5

10

15

20

25

30

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, бекламетазондипропионат, флутиказонпропионат, циклезонид или мометазонфуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора; антагонисты LTB4, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы PDE4, такие как циломиласт (арифло®, GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A2a; антагонисты A2b и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как албутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол-фенотерол, прокатерол и, в

особенности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают антихолинергические или антимускариновые соединения, в частности, ипратропийбромид, окситропийбромид, соли тиотропия и СНГ 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризингидрохлорид, ацетаминофен, клемастинфумарат, прометазин, лоратидин, деслоратидин, дифенгидрамин и фексофенадингидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин.

5

10

15

20

25

30

Другими полезными комбинациями соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, ССR-1, ССR-2, ССR-3, ССR-4, ССR-5, ССR-6, ССR-7, ССR-8, ССR-9 и ССR10, СХСR1, СХСR2, СХСR3, СХСR4, СХСR5, в особенности, с антагонистами ССR-5, такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH- 55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770).

Структура активных соединений, у которых имеются кодовые номера, родовые или торговые названия, приведена в последнем издании справочника "The Merck Index" или в базах данных, например, Patents International (например, IMS World Publications).

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, также можно применять в комбинации с известными терапевтическими средствами, например, с введением гормонов или с лучевой терапией. В некоторых вариантах осуществления соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, применяют в качестве радиосенсибилизирующего средства, в особенности, для лечения опухолей, которые обладают плохой чувствительностью к лучевой терапии.

Соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить по отдельности или в комбинации с одним или большим количеством других терапевтических соединений, возможная комбинированная терапия представляет собой прием фиксированных комбинаций или введение соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и одного или большего количества других терапевтических соединений поочередно или независимо друг от друга,

или комбинированное введение фиксированных комбинаций и одного или большего количества других терапевтических соединений. Кроме того, или дополнительно соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, можно вводить, в особенности, для лечения опухоли, в комбинации с проведением химиотерапии, лучевой терапии, иммунотерапии, фототерапии, хирургического вмешательства, или использовать их комбинации. Также возможно применение длительной терапии в качестве вспомогательной терапии в контексте других стратегий лечения, описанных выше. Другими возможными методиками лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже профилактическая химиотерапия, например, для пациентов, находящихся в группе риска.

5

10

15

20

25

30

Эти дополнительные средства можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, в виде части режима введения нескольких дозированных форм. Альтернативно, эти средства могут являться частью одной дозированной формы, смешанными с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, в одной композиции. Если используют режим введения нескольких дозированных форм, то два активных средства можно вводить одновременно, последовательно или через промежуток времени между их введениями, обычно равный 5 ч.

При использовании в настоящем изобретении термин "комбинация", "комбинированный" и родственные термины означают одновременное или последовательное введение терапевтических средств, предлагаемых в настоящем изобретении. Так, например, комбинацию, предлагаемую в настоящем изобретении, можно вводить вместе с другим терапевтическим средством одновременно или последовательно, в виде отдельных разовых дозированных форм или совместно в виде одной разовой дозированной формы. Соответственно, настоящее изобретение относится к разовой дозированной форме, содержащей соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, дополнительное терапевтическое средство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.

Количества соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и дополнительного терапевтического средства (в случае композиций, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, описанное выше), которые можно объединить с материалами носителей с получением разовой

дозированной формы, меняется в зависимости от подвергающегося лечению реципиента и конкретного пути введения. Предпочтительно, если композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, приготовлены таким образом, что можно ввести дозу соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, равную 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

5

10

15

20

25

30

В композициях, которые содержат дополнительное терапевтическое средство, это дополнительное терапевтическое средство и соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, могут действовать синергетически. Поэтому количество дополнительного терапевтического средства, содержащегося в таких композициях, является меньшим, чем в количество, необходимое при монотерапии с использованием только этого терапевтического средства. В случае таких композиций можно вводить дозу дополнительного терапевтического средства, равную 0,01-1000 мкг/кг массы тела/сутки.

Количество одного или большего количества других терапевтических средств, содержащихся в композициях, предлагаемых в настоящем изобретении, может не превышать количество, которое обычно вводят при использовании композиции, содержащей это терапевтическое средство в качестве единственного активного средства. Предпочтительно, если количество одного или большего количества других терапевтических средств в композициях, раскрытых в настоящем изобретении, находятся в диапазоне, составляющем примерно от 50 до 100% от количества, обычно содержащегося в композиции, содержащей это средство в качестве единственного терапевтически активного средства. В некоторых вариантах осуществления одно или большее количество терапевтических средств вводят при дозе, составляющей примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70%, примерно 75%, примерно 80%, примерно 85%, примерно 90%, или примерно 95% от обычно вводимого количества этого средства. При использовании в настоящем изобретении выражение "обычно вводимое" означает количество утвержденного FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) терапевтического средства, которое утверждено FDA для дозировки в соответствии с листком-вкладышем.

Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции также можно включить в композиции, предназначенные для нанесения покрытия на имплантируемые медицинские

устройства, такие как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, использовали для предотвращения рестеноза (повторное сближение стенок сосуда после повреждения). Однако пациенты, использующие стенты или другие имплантируемые устройства, подвержены риску образования тромбов или активации тромбоцитов. Эти нежелательные эффекты можно предотвратить или ослабить путем предварительного нанесения на устройство покрытия из фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства с покрытием из соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, являются другим вариантом осуществления настоящего изобретения.

Типичные иммуноонкологические средства

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления одним или большим количеством других терапевтических средств является иммуноонкологическое средство. При использовании в настоящем изобретении термин "иммуноонкологическое средство" означает средство, которое является эффективным для усиления, стимуляции и/или активации иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах осуществления введение иммуноонкологического средства вместе с соединением, предлагаемым в настоящем изобретении, может обеспечить синергетический эффект при лечении рака.

Иммуноонкологическим средством может являться, например, малая молекула-лекарственное средство, антитело или биологическая или малая молекула. Примеры биологических иммуноонкологических средств включают, но не ограничиваются только ими, противораковые вакцины, антитела и цитокины. В некоторых вариантах осуществления антителом является моноклональное антитело. В некоторых вариантах осуществления моноклональным антителом является гуманизированное антитело или антитело человека.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (i) агонист рецептора, стимулирующего (включая совместное стимулирование) сигнал Т-клеток, или (ii) антагонист рецептора, ингибирующего (включая совместное ингибирование) сигнал Т-клеток, оба обеспечивают усиление ответов антиген-специфичных Т-клеток.

Некоторые стимулирующие и ингибирующие молекулы являются представителями надсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Одним важным семейством связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Представителями другого семейства связанных с мембраной лигандов, которые связываются с совместно стимулирующими или совместно ингибирующими рецепторами, являются молекулы семейства TNF, которые связываются с рецепторами, родственными представителям семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTBR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, πυμφοτοκτιμ α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин a1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин. который стимулирует активацию Т-клеток для стимуляции иммунного ответа.

В некоторых вариантах осуществления комбинация соединения, предлагаемого в настоящем изобретении, и иммуноонкологического средства может обеспечить стимуляцию ответов Т-клеток. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является (і) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, иммунные ингибиторы контрольных точек), такой как СТLА-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (іі) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такой как В7-1, В7-2, CD28, 4-1ВВ (CD137), 4-1ВВL, ICOS, ICOS-L, ОХ40, ОХ40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист ингибирующих рецепторов NK-клеток или агонист активирующих рецепторов NK-клеток. В некоторых вариантах осуществления

иммуноонкологическим средством является антагонист KIR, такой как лирилумаб.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, которое ингибирует или уменьшает количество макрофагов или моноцитов, включая, но не ограничиваясь только ими, антагонисты CSF-1R, такие как антагонистические антитела к CSF-1R, включая RG7155 (WO 11/70024, WO 11/107553, WO 11/131407, WO 13/87699, WO 13/119716, WO 13/132044) или FPA-008 (WO 11/140249; WO 13/169264; WO 14/036357).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: агонистические средства, которые окружают лигандами позитивные совместно стимулирующие рецепторы, блокирующие средства, которые ослабляют передачу сигналов посредством ингибирующих рецепторов, антагонисты и одно или большее количество средств, которые системно увеличивают частоту образования противоопухолевых Т-клеток, средства, которые воздействуют на отдельные пути подавления иммунного ответа в микросреде опухоли (например, объединение ингибирующих рецепторов в блоки (например, взаимодействие PD-L1/PD-1), уменьшение количества или ингибирование Tregs (например, с использованием моноклональных антител к CD25 (например, даклизумаба) или путем уменьшения количества ex vivo с использованием покрытых антителами к CD25 гранул), ингибирование метаболических ферментов, таких как IDO, или обращение/предотвращение деятельности или уменьшение количества Т-клеток), и средства, которые приводят в действие активацию врожденного иммунитета и/или воспаление в областях опухоли.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист СТLА-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистом СТLА-4 являются антагонистическое антитело к СТLА-4. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к СТLА-4 является ервой (ипилимумаб) или тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонист PD-1 вводят путем вливания. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, который связывается с рецептором программируемой

гибели 1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-1 являются антагонистическое антитело к PD-1. В некоторых вариантах осуществления антагонистическим антителом к PD-1 является опдиво (ниволумаб), кейтруда (пембролизумаб) или MEDI-0680 (AMP-514; WO 2012/145493). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством может являться пидилизумаб (СТ-011). В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (В7-DC), слитого с фрагментом Fc, содержащимся в IgG1, называющийся АМР-224.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антагонистом PD-L1 являются антагонистическое антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления антителом к PD-L1 является MPDL3280A (RG7446; WO 2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO 2007/005874) и MSB0010718C (WO 2013/079174).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антагонистом LAG-3 являются антагонистическое антитело к LAG-3. В некоторых вариантах осуществления антителом к LAG3 является BMS-986016 (WO 10/019570, WO 14/008218) или IMP-731, или IMP-321 (WO 08/132601, WO 09/044273).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах осуществления агонистом CD137 (4-1BB) является агонистическое антитело к CD137. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD137 является урелумаб или PF-05082566 (WO 12/32433).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист GITR. В некоторых вариантах осуществления агонистом GITR является агонистическое антитело к GITR. В некоторых вариантах осуществления антителом к GITR является BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO 006/105021, WO 009/009116) или MK-4166 (WO 11/028683).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах осуществления антагонист IDO выбран из числа следующих:

эпакадостат (INCB024360, Incyte); индоксимод (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation); капманитиб (INC280, Novartis); GDC-0919 (Genentech/Roche); PF-06840003 (Pfizer); BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb); Phy906/KD108 (Phytoceutica); фермент, который разрушает кинуренин (Kynase, Kyn Therapeutics); и NLG-919 (WO 09/73620, WO 09/1156652, WO 11/56652, WO 12/142237).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист ОХ40. В некоторых вариантах осуществления агонистом ОХ40 является агонистическое антитело к ОХ40. В некоторых вариантах осуществления антителом к ОХ40 является МЕDI-6383 или MEDI-6469.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист ОХ40L. В некоторых вариантах осуществления антагонистом ОХ40L являются антагонистическое антитело к ОХ40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом ОХ40L является RG-7888 (WO 06/029879).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD40. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD40 является агонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антагонист CD40. В некоторых вариантах осуществления антагонистом CD40 являются антагонистическое антитело к CD40. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD40 является лукатумумаб или дацетузумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является агонист CD27. В некоторых вариантах осуществления агонистом CD27 является агонистическое антитело к CD27. В некоторых вариантах осуществления антителом к CD27 является варилумаб.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является MGA271 (антитело к B7H3) (WO 11/109400).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, ВМS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изсатуксимам, ламбролизумаб, МЕD14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб,

олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является иммуностимулирующее средство. Так, например, антитела, блокирующие ингибирующие оси PD-1 и PD-L1, могут высвобождать активированные оказывающие воздействие на опухоль Т-клетки и в клинических исследованиях при проведении гистологии показано, что они индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в случае увеличивающегося количества опухолей, включая опухоли некоторых типов, для которых обычно считается, что они не являются чувствительными к иммунотерапии. См, например, публикацию Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8. Показано, что антитело к PD-1, ниволумаб (опдиво®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558), обладает способностью увеличивать общую выживаемость для пациентов, страдающих ПКК, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания во время или после антиангиогенной терапии.

В некоторых вариантах осуществления иммуномодулирующее терапевтическое средство, в частности, индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Утвержденные к применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают помалидомид (помалист®, Celgene); леналидомид (ревлимид®, Celgene); ингенолмебутат (пикато®, LEO Pharma).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является противораковая вакцина. В некоторых вариантах осуществления противораковая вакцина выбрана из числа следующих: сипулейцел-Т (провенге®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который утвержден к применению для лечения бессимптомного или протекающего с минимальными симптомами метастатического устойчивого к кастрации (стойкого к гармону) рака предстательной железы; и талимоген-лагерпарепвек (имлигик®, ВіоVех/Amgen, ранее известный, как T-VEC), генетически модифицированное онколитическое вирусное терапевтическое средство, утвержденное к применению для лечения нерезектабельных накожных, подкожных и узловых прорастаниях при меланоме. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа онколитических вирусных

5

10

15

20

25

30

терапевтических средств, таких как пексастимоген-девацирепвек (Реха Vec/JX-594, SillaJen/panee Jennerex Biotherapeutics), вирус вакцины с недостатком тимидинкиназы (TK), разработанный для экспрессирования GM-CSF при печеночно-клеточной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареореп (реолизин®, Oncolytics Biotech), тип респираторно-кишечного орфанного вируса (реовирус), который не реплицируется в клетках, которые не активированы посредством RAS, предназначен для лечения множества раковых заболеваний, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легких (НМКРЛ) (NCT 00861627); энаденотукирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный, как ColoAd1), аденовирус, разработанный для экспрессирования полноразмерного СD80 и фрагмента антитела, специфичного по отношению к Тклеточному рецептору белка CD3, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или прогрессирующих эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, и рак слюнной железы (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/panee Oncos), аденовирус, разработанный для экспрессирования GM-CSF при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы вакцин, разработанные для экспрессирования бетагалактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/симпртрера йодида натрия человека (hNIS), соответственно, которые использовали в исследованиях перитонеального канцероматоза (NCT01443260); рака фаллопиевых труб, рака яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус разработанный для экспрессирования GM-CSF при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа следующих: JX-929 (SillaJen/paнee Jennerex Biotherapeutics), фактор роста ТК и вируса вакцины, лишенный вируса вакцины, разработанный для экспрессирования цитозиндезаминазы, которая может превращать пролекарство - 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство - 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/paнee Oncos), иммунотерапевтические средства на основе пептидов, которые направленно действуют на с трудом

поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), разработанный аденовирус обозначенный, как: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вирус везикулярного стоматита (VSV), разработанный для экспрессирования гликопротеина (GP) вируса лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), который может быть дополнительно разработан для экспрессирования антигенов, предназначенных для усиления ответа антиген-специфичных Т-клеток CD8⁺.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются Т-клетки, разработанные для экспрессирования химерного рецептора антигена или CAR. Т-Клетки, разработанные для экспрессирования такого химерного рецептора антигена называются CAR-Т-клетками.

Созданы САR, которые состоят из связывающих доменов, которые могут быть образованы из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), образованных из моноклональных антител, специфичных по отношению к антигенам клеточной поверхности, слитых с концевыми доменами, которые представляют собой функциональный конец Т-клеточного рецептора (TCR), такими как сигнальный домен CD3-дзета, содержащийся в TCR, который способен генерировать активирующий сигнал в Т-лимфоцитах. После связывания с антигеном такие CAR включаются в пути передачи эндогенных сигналов в эффекторных клетках и генерируют активирующие сигналы, сходные с теми, которые инициирует комплекс TCR.

Так, например, в некоторых вариантах осуществления CAR-Т-клетками являются такие, как описанные в патенте U.S. 8906682 (июнь; во всей его полноте включен в настоящее изобретение в качестве ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, включающие внеклеточный домен, содержащий антиген-связывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса рецептора Т-клетка - рецептор антигена (такого как CD3-дзета). При экспрессировании CAR в Т-клетках он может перенаправить распознавание антигена на основании специфичности связывания антигена. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. В настоящее время проводят более 200 клинических исследований с использованием CAR-Т при целом ряде показаний.

[https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является активатор родственного рецептору ретиноевой кислоты орфанного рецептора у (RORyt). RORyt является фактором транскрипции, который играет ключевую роль в дифференциации и сохранении эффекторных Т-клеток подклассов CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) типа 17, а также в дифференциации IL-17, экспрессирующем субпопуляции клеток врожденного иммунитета, таких как NK-клетки. В некоторых вариантах осуществления активатором RORyt является LYC-55716 (Lycera), который в настоящее время изучают в клинических исследованиях лечения со́лидных опухолей (NCT02929862).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является агонист или активатор Toll-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Dynavax). SD-101 является иммуностимулирующим CpG, который используют в исследовании В-клеточной, фолликулярной лимфомы и лимфомы других типов лимфомы (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые можно применять в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи (NCT02124850) и рака яичников (NCT02431559).

Другие иммуноонкологические средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают в урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к CD137; варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), моноклональное антитело к CD27; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к OX40; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к KIR; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), моноклональное антитело к NKG2A; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), моноклональное антитело к MMP9; MK-4166 (Merck & Co.), моноклональное антитело к GITR.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующее средство выбрано из числа следующих: элотузумаб, мифамуртид, агонист или активатор Toll-подобного рецептора и активатор RORyt.

В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим терапевтическим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 15 (rhIL-15). rhIL-15 изучали в клинических исследованиях в качестве средства

лечения меланомы и почечноклеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888), и лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующим средством является рекомбинантный интерлейкин человека 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах осуществления иммунотерапевтическим средством на основе IL-15 является гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), конденсированный комплекс, состоящий из синтетической формы эндогенного IL-15, образующего комплекс с растворимым связывающим IL-15 белком альфа-цепи рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который прошел фазу 1 клинических исследований меланомы, почечноклеточной карциномы, немелкоклеточного рака легких и плоскоклеточной карциномы головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах осуществления рекомбинантным интерлейкином человека 12 (rhIL-12) является NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа описанных в публикации Jerry L. Adams et. al., "Big opportunities for small molecules in immuno-oncology", Cancer Therapy 2015, Vol. 14, pages 603-622, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В одном варианте осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа средств, приведенных в качестве примера в таблице 1 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, направленно действующая на иммуноонкологическую мишень, выбранную из числа перечисленных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является малая молекула, выбранная из числа приведенных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams et. al.

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа малых молекул - иммуноонкологических средств, описанных в публикации Peter L. Toogood, "Small molecule immuno-oncology therapeutic agents", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2018, Vol. 28, pages 319-329, содержание которой во всей ее полноте включена в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является средство, направленно действующее на пути, описанные в публикации Peter L. Toogood.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическое средство выбрано из числа описанных в публикации Sandra L. Ross et al., "Bispecific T cell engager (BiTE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing", PLoS ONE 12(8): e0183390, содержание которой во всей его полноте включено в настоящее изобретение в качестве ссылки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®). В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к CD19/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкцией антител - привлекающим Т-клетки биспецифическим активатором (BiTE®) является конструкция биспецифических антител к EGFR/CD3. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины и индуцируют повышенную регуляцию молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS, находящихся в фоновых клетках. В некоторых вариантах осуществления конструкция антител - привлекающий Тклетки биспецифический активатор (BiTE®) активирует Т-клетки и это приводит к индуцированию лизиса фоновых клеток. В некоторых вариантах осуществления фоновые клетки находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах осуществления лизис фоновых клеток происходит вблизи активированных с помощью BiTE® Т-клеток. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают опухолевый специфический антиген (ТАА) клеток негативного рака. В одном варианте осуществления фоновые клетки включают клеток негативного рака EGFR. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством являются выращенные ex vivo инфильтрующиеся в опухоль Т-клетки. В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является конструкция биспецифических антител или химерные рецепторы антигенов (САR), которые непосредственно

связывают Т-клетки с опухолевыми специфическими поверхностными антигенами (TAA).

Типичные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления иммуноонкологическим средством является ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в настоящем изобретении.

Термин "ингибитор контрольных точек" при использовании в настоящем изобретении означает средства, применимые для предотвращения того, что раковые клетки не подвергаются воздействию иммунной системы пациента. Один из основных механизмов нарушения противоопухолевого иммунитета известен, как "истощение Т-клеток", которое возникает в результате постоянного воздействия антигенов, что приводит к повышающей регуляции ингибирующих рецепторов. Эти ингибирующие рецепторы выступают в роли контрольных точек иммунного ответа, предназначенных для предотвращения неконтролируемых иммунных ответов.

PD-1 и совместно ингибирующие рецепторы, такие как антиген цитотоксических Т-лимфоцитов 4 (CTLA-4), аттенюатор В- и Т-лимфоцитов (BTLA; CD272), белок-3, содержащий Т-клеточный иммуноглобулин и домен муцина (TIM-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие, часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют в качестве молекулярных "привратников", которые позволяют внеклеточной информации определять, будет ли протекать развитие клеточного цикла и других внутриклеточных процессов передачи сигналов.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа является антитело к PD-1. Антитело к PD-1 связывается с рецептором программируемой гибели клеток 1 (PD-1) и предотвращает связывание рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом блокируется способность опухоли подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является биологическое терапевтическое средство или малая молекула. В другом варианте осуществления ингибитором контрольных точек является моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью гуманизированное антитело, белок слияния или их комбинация. В другом

варианте осуществления ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольных точек, выбранный из числа следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В дополнительном варианте осуществления ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольных точек, выбранного из числа следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PDI, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лиганды семейства B-7 или их комбинация. В одном варианте осуществления ингибитором контрольных точек является иммуностимулирующее средство, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцина или их комбинация. В другом варианте осуществления интерлейкином является IL-7 или IL-15. В предпочтительном варианте осуществления интерлейкином является гликозилированный IL-7. В дополнительном варианте осуществления вакциной является вакцина на основе дендритных клеток (ДК).

5

10

15

20

25

30

Ингибиторы контрольных точек включают любое средство, которое со статистически значимым результатом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать малые молекулыингибиторы или они могут включать антитела или их антиген-связывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов контрольных точек иммунного ответа или ингибируют их. Иллюстративные молекулы-контрольные точки, на которые можно направленно воздействовать путем блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются только ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (относится к семейству молекул CD2 и экспрессируется во всех NK-, $\gamma\delta$ -клетках и T-клетках памяти CD8⁺-($\alpha\beta$)), CD160 (также называющийся BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства В-7. Лиганды семейства В7 включают, но не ограничиваются только ими, В7-1, В7-2, В7-DC, В7-H1, В7-H2, В7-H3, В7-H4, В7-Н5, В7-Н6 и В7-Н7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антиген-связывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с одним или большим количеством следующих: CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA,

НУЕМ, ТІМЗ, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049, или ингибируют их активность. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают тремелимумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), антитело к ОХ40, моноклональное антитело к PD-Ll (антитело к B7-Hl; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (антитело к PDl), CT-011 (антитело к PDl), моноклональное антитело ВУ55, АМР224 (антитело к PDLl), BMS- 936559 (антитело к PDLl), MPLDL3280A (антитело к PDLl), MSB0010718C (антитело к PDLl) и ипилимумаб (антитело к ингибитору контрольных точек СТLА-4). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются только ими PD-Ll, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: антагонист PD-1, антагонист PD-L1 и антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ниволумаб (опдиво®), ипилимумаб (ервой®) и пембролизумаб (кейтруда®). В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из числа следующих: ниволумаб (антитело к PD-1, опдиво®, Bristol-Myers Squibb); пембролизумаб (антитело к PD-1, кейтруда®, Merck); ипилимумаб (антитело к CTLA-4, ервой®, Bristol-Myers Squibb); дурвалумаб (антитело к PD-L1, имфинзи®, AstraZeneca) и атезолизумаб (антитело к PD-L1, тецентрик®, Genentech).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из следующих: ламбролизумаб (МК-3475), ниволумаб (ВМS-936558), пидилизумаб (СТ-011), АМР-224, МDX-1105, МЕDI4736, МРDL3280A, ВМS-936559, ипилимумаб, лирилумаб, IPH2101, пембролизумаб (кейтруда®) и тремелимумаб.

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек иммунного ответа являются REGN2810 (Regeneron), антитело к PD-1, которое исследовали с участием пациентов, страдающих базально-клеточной карциномой (NCT03132636); НМКРЛ (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный, как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и множественной миеломы; авелумаб

5

10

15

20

25

30

(бавенцио®, Pfizer/Merck KGaA), также известный, как MSB0010718C), полностью гуманизированное антитело IgG1 к PD-L1, его используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, карциномы из клеток Меркеля, мезотелиомы, солидных опухолей, рака почки, рака яичников, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, и рака желудка; или PDR001 (Novartis), антитело, которое связывается с PD-1, используют в клинических исследованиях немелкоклеточного рака легких, меланомы, трижды негативного рака молочной железы и прогрессирующих или метастатических солидных опухолей. Тремелимумаб (CP-675,206; Astrazeneca) является полностью гуманизированным моноклональным антителом к CTLA-4, который использовали в клинических исследованиях для ряда показаний, включая следующие: мезотелиома, колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, рак легких и немелкоклеточный рак легких, протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, рак зародышевых клеток, плоскоклеточный рак головы и шеи, печеночно-клеточная карцинома, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, крупноклеточная В-клеточная лимфома, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественная миелома, рак мочевого пузыря, саркома мягкой ткани и меланома. AGEN-1884 (Agenus) является антителом к CTLA4, которое проходит фазу 1 клинических исследований прогрессирующих со́лидных опухолей (NCT02694822).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор белка-3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (ТІМ-3). Ингибиторы ТІМ-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) является антителом к ТІМ-3, которое используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) является антителом к ТІМ-3, которое используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT03099109). MBG453 (Novartis) является антителом к ТІМ-3, которое используют в исследовании прогрессирующих злокачественных опухолей (NCT02608268).

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор иммунорецептора Т-клеток, содержащего домены Ід и ІТІМ, или ТІСІТ, иммунорецептор некоторых Т-клеток и NK-клеток. Ингибиторы

TIGIT, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), моноклональное антитело к TIGIT (NCT02913313); OMP-313M32 (Oncomed) моноклональное антитело к TIGIT (NCT03119428).

5

10

15

20

25

30

В некоторых вариантах осуществления ингибитором контрольных точек является ингибитор гена активации лимфоцитов 3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые можно применять в настоящем изобретении, включают BMS-986016 и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), антитело к LAG-3, используют в исследовании глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), также является антителом к LAG-3 и его используют в исследовании злокачественных опухолей (NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) является белком слияния LAG-3-Ig, его используют в исследованиях меланомы (NCT02676869); аденокарциномы (NCT02614833) и метастатического рака молочной железы (NCT00349934).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, агонисты которые изучают в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer). агонистическое антитело к ОХ40, используют в исследованиях метастатического рака почки (NCT03092856), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), агонистическое антитело к ОХ40, проходит фазу 1 исследования раковых заболеваний (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическое антитело к ОХ40, используют в исследованиях прогрессирующих солидных опухолей (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, агонистическое антитело к ОХ40 (Medimmune/AstraZeneca), используют в исследованиях с участием пациентов, страдающих колоректальным раком (NCT02559024), раком молочной железы (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705); и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к ОХ40, используют в исследовании прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02737475).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называющегося 4-1BB). Агонисты CD137, которые изучают в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), агонистическое антитело к CD137,

используют в исследованиях диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (NCT02951156), и прогрессирующих раковых заболеваний и неоплазий (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), агонистическое антитело к CD137, используют в исследованиях меланомы и рака кожи (NCT02652455), и глиобластомы и глиосаркомы (NCT02658981).

5

10

15

20

25

30

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые изучают в клинических исследованиях, включают варилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), агонистическое антитело к CD27, используют в исследованиях плоскоклеточного рака головы и шеи, карциномы яичников, колоректального рака, почечноклеточного рака и глиобластомы (NCT02335918); лимфом (NCT01460134), и глиомы и астроцитомы (NCT02924038).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцированного глюкокортикоидом рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые изучают в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях злокачественной меланомы и других злокачественных со́лидных опухолей (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании со́лидных опухолей и лимфомы (NCT02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), агонистическое антитело к GITR, используют в исследованиях прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), агонистическое антитело к GITR, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02132754), и MEDI1873 (Меdimmune/AstraZeneca), молекула-агонистический гексамерный лиганд GITR, содержащий домен Fc IgG1 человека, используют в исследовании прогрессирующих со́лидных опухолей (NCT02583165).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого совместного стимулятора Т-клеток (ICOS, также известного, как CD278). Агонисты ICOS, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), агонистическое антитело к ICOS, используют в исследовании лимфомы (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1

(NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), агонистическое антитело к ICOS, проходит фазу 1 (NCT02904226).

5

10

15

20

25

30

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые изучают в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), антитело к KIR, используют в исследованиях лейкозов (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломы (NCT02252263) и лимфомы (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma), используют в исследованиях миеломы (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), антитело к KIR, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического концевого сегмента (KIR3DL2), используют в исследовании лимфомы (NCT02593045).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47, ингибиторы взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые изучают в клинических исследованиях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), (SIRPa) антагонистического типа, который связывается с CD47 и предотвращает опосредуемую с помощью CD47/SIRPa передачу сигнала, проходит фазу 1 (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный белок слияния, образованный путем связывания N-концевого связывающего CD47 домена SIRPa с доменом Fc, содержащимся в IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращает передачу макрофагам его сигнала "не есть", проходит фазу 1 клинических исследований (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), антитело к СD47, используют в исследовании лейкозов (NCT02641002); и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.), используют в исследованиях колоректальных неоплазий и солидных опухолей (NCT02953782), острого миелолейкоза (NCT02678338) и лимфомы (NCT02953509).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые изучают в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), антитело к CD73, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02503774); и BMS-

986179 (Bristol-Myers Squibb), антитело к CD73, используют в исследовании со́лидных опухолей (NCT02754141).

5

10

15

20

25

30

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известный, как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING,, которые изучают в клинических исследованиях, включают МК-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, используют в исследовании лимфомы (NCT03010176); и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, проходит фазу 1 (NCT02675439 и NCT03172936).

В некоторых вариантах осуществления ингибирование/разложение STAT3 может существенно улучшить индуцируемую посредством ЦДН (циклические динуклеотиды) передачу сигнала STING и противоопухолевый иммунитет (Pei et al., *Can. Lett.* 2019, 450:110).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые изучают в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), малая молекула-ингибитор CSF1R, используют в исследовании колоректального рака, рака поджелудочной железы, метастатических и прогрессирующих раковых заболеваний (NCT02777710), и используют в исследовании меланомы, немелкоклеточного рака легких, плоскоклеточного рака рак головы и шеи, желудочно-кишечной стромальной опухоли (ЖКСО) и рака яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), антитело к CSF-1R, используют в исследованиях рака поджелудочной железы (NCT03153410), меланомы (NCT03101254) и солидных опухолей (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-илокси]пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), предназначенный для перорального введения ингибитор CSF1R, используют в исследовании прогрессирующих солидных опухолей (NCT02829723).

Ингибиторы контрольных точек, которые можно применять в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые изучают в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), антитело к NKG2A, используют в исследованиях

неоплазии головы и шеи (NCT02643550) и хронического лимфолейкоза (NCT02557516).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор контрольных точек иммунного ответа выбран из числа следующих: ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, авелумаб, дурвалумаб, атезолизумаб или пидилизумаб.

ПРИМЕРЫ

5

Аббревиатуры

Ас: ацетил

АсОН: уксусная кислота

10 АЦН: ацетонитрил

Ad: адамантил

АИБН: 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил

 B_2Pin_2 : бис(пинаколято)дибор-4,4,4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-

би(1,3,2-диоксаборолан)

15 БИНАФ: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

ВН₃: боран

Вп: бензил

Вос: трет-бутоксикарбонил

 Boc_2O : ди-трет-бутилдикарбонат

20 БПО: бензоилпероксид

nBuOH: н-бутанол

КДИ: карбонилдиимидазол

ЦОД: циклооктадиен

ДАБЦО: 1,4-диазобицикло[2.2.2]октан

25 ДАТС: диэтиламинотрифторид серы

dba: дибензилиденацетон

ДБУ: 1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен

ДХЭ: 1,2-дихлорэтан

ДХМ: дихлорметан

30 ДЭА: диэтиламин

ДГП: дигидропиран

ДИБАЛ-Н: диизобутилалюминийгидрид

ДИПА: диизопропиламин

ДИПЭА или ДИЭА: N,N-диизопропилэтиламин

ДМА: N,N-диметилацетамид

ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан

ДМАП: 4-диметиламинопиридин

ДМФ: N,N-диметилформамид

5 ПДМ: перйодинан Десса-Мартина

ДМСО: диметилсульфоксид

ДФФА: дифенилфосфорилазид

dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

EDC или EDCI: 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид

10 ЭИ: энантиомерный избыток

ИЭР: ионизация электрораспылением

ЭА: этилацетат EtOAc: этилацетат

EtOH: этанол

15 МК: муравьиная кислота

ч: час(ы)

ГАТУ: N, N, N', N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-

ил)уронийгексафторфосфат

HCl: хлористоводородная кислота

20 ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

НОАс: уксусная кислота

ЙБК: 2-йодоксибензойная кислота

ИПС: изопропиловый спирт

KHMDS: гексаметилдисилазид калия

25 К₂СО₃: карбонат калия

АГЛ: алюмогидрид лития

ДАЛ: диизопропиламид лития

м-ХПБК: мета-хлорпербензойная кислота

М: молярная концентрация

30 MeCN: ацетонитрил

МеОН: метанол

 Me_2S : диметилсульфид MeONa: метилат натрия

MeI: йодметан

мин: минута (минуты)

мл: миллилитры

мМ: миллимолярная концентрация

ммоль: миллимоли

5 МПа: мегапаскаль

MOMC1: метилхлорметиловый эфир

MsCl: метансульфонилхлорид

МТБЭ: метил-трет-бутиловый эфир

nBuLi: н-бутиллитий

10 NaNO₂: нитрит натрия

NaOH: гидроксид натрия

Na₂SO₄: сульфат натрия

NBS: N-бромсукцинимид

NCS: N-хлорсукцинимид

15 NFSI: N-фторбензолсульфонимид

NMO: N-метилморфолин-N-оксид

NMP: N-метилпирролидин

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

°С: градусы Цельсия

20 Pd/C: палладий на угле

 $Pd(OAc)_2$: ацетат палладия

3ФФ: забуференный фосфатом физиологический раствор

ПЭ: петролейный эфир

РОС13: оксихлорид фосфора

25 PPh₃: трифенилфосфин

РуВОР: (бензотриазол-1-

илокси)трипирролидинфосфонийгексафторфосфат

отн.: относительный

КТ: комнатная температура

30 SEMC1: хлорметил-2-триметилсилилэтиловый эфир

НЖХ: надкритическая жидкостная хроматография

SOCl₂: дихлорид серы

tBuOK: трет-бутоксид калия

ТБАБ: тетрабутиламмонийбромид

ТБАЙ: тетрабутиламмониййодид

ТЭА: триэтиламин

Tf: трифторметансульфонат

TfAA, ATФМС или Tf₂O: ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

5 ТФК: трифторуксусная кислота

ТИПС: триизопропилсилил

ТГФ: тетрагидрофуран

ТГП: тетрагидропиран

ТСХ: тонкослойная хроматография

10 ТМЭДА: тетраметилэтилендиамин

п-ТСК: пара-толуолсульфоновая кислота

мас.: масса

15

20

25

30

Xantphos: 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

Общие методики синтеза

Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения и их не следует считать ограничивающими. Температуры указаны в градусах Цельсия. Если не указано иное, все выпаривания проводили при пониженном давлении, предпочтительно при давлении, примерно равном от 15 до 100 мм рт. ст. (= 20-133 мбар). Структуру конечных продуктов, промежуточных продуктов и исходных веществ подтверждали с помощью стандартных аналитических методик, например, с помощью микроанализа и

спектроскопических методик, например, МС (масс-спектрометрия), ИК (инфракрасная спектроскопия), ЯМР. Использовавшиеся аббревиатуры являются такими, как принято в данной области техники.

Все исходные вещества, структурные фрагменты, реагенты, кислоты, основания, дегидратирующие реагенты, растворители и катализаторы, использовавшиеся для синтеза соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, имеются в продаже или их можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Кроме того, соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, можно получить по методикам органического синтеза, известным специалисту с общей подготовкой в данной области техники, приведенным в представленных ниже примерах.

Все реакции проводили в атмосфере азота или аргона, если не указано иное. Исследования с помощью протонного ЯМР (¹Н ЯМР) проводили в дейтерированном растворителе. В случае некоторых соединений, раскрытых в настоящем изобретении, один или большее количество сдвигов ¹Н перекрываются с сигналами остаточных протонов растворителя; эти сигналы не указаны в экспериментальном разделе, приведенном ниже в настоящем изобретении.

Таблица с описанием аналитических приборов

5

10

15

20

ЖХМС (жидкостная	Shimadzu UFLC MS: LCMS-2020
хроматография - масс-	Agilent Technologies 1200 series MS: Agilent
спектрометрия	Technologies 6110
	Agilent Technologies 1200 series MS: LC/MCD
	VL
ЯМР	BRUKER AVANCE III/400; частота (МГц)
	400,13; ядро: ¹ Н; количество сканирований: 8
Препаративная ВЭЖХ	системы Gilson GX-281: приборы GX-A, GX-B,
	GX-C, GX-D, GX-E, GX-F, GX-G и GX-H
ГХМС (газовая хроматография -	SHIMADZU GCMS-QP2010 Ultra
масс-спектрометрия	
Аналитическая КНЖХ	Agilent Technologies 1290 Infinity
(капиллярная надкритическая	
жидкостная хроматография)	
Препаративная КНЖХ	Waters SFC Prep 80

Исследование с помощью ЖХМС в кислой среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения МН⁺], и снабженного колонкой Chromolith Flash RP-18e, 25×2,0 мм, при элюировании с помощью 0,0375 об.% ТФК в воде (растворитель А) и 0,01875 об.% ТФК в ацетонитриле (растворитель В). Другие исследования с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1290 Infinity RRLC, соединенного с детектором по массе Agilent 6120. Использовавшейся колонкой являлась ВЕН С18, 50×2,1 мм, 1,7 мкм. Скорость потока в колонке составляла 0,55 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (А) 2 мМ ацетата аммония в 0,1% растворе муравьиной кислоты в воде и (В) 0,1% раствор муравьиной кислоты в ацетонитриле.

Исследование с помощью ЖХМС в щелочной среде: исследование с помощью ЖХМС проводили с использованием прибора Agilent 1200 Series LC/MSD или Shimadzu LCMS 2020, снабженного источником ионизации электрораспылением и квадрупольным детектором МС [ЭР+ (в режиме положительных ионов) для получения МН⁺], и снабженного колонками Xbridge C18, 2,1×50 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мм, или колонками Kinetex EVO C18, 2,1×30 мм, заполненными содержащими покрытие частицами диоксида кремния C18 размером 5 мм, при элюировании с помощью 0,05 об.% NH₃·H₂O в воде (растворитель A) и ацетонитрила (растворитель B).

Методика анализа с помощью ВЭЖХ: исследование с помощью ВЭЖХ проводили с использованием колонки XBridge C18, 150×4,6 мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 1,0 мл /мин и в качестве подвижной фазы использовали (A) 0,1% аммиака в воде и (B) 00,1% аммиака в ацетонитриле.

Методика анализа с помощью препаративной ВЭЖХ: соединение очищали с использованием Shimadzu LC-20AP и УФ (ультрафиолетового) детектора. Использовавшейся колонкой являлась X-BRIDGE C18, (250×19) мм, 5 мкм. Скорость потока в колонке составляла 16,0 мл/мин. В качестве подвижной фазы использовали (А) 0,1% раствор муравьиной кислоты воде и (В) ацетонитрил. В методике с использованием щелочной среды использовали (А) 5 мМ бикарбоната аммония и 0,1% NH₃ в воде и (В) ацетонитрил или (А) 0,1% раствор гидроксида аммония в воде и (В) ацетонитрил. УФ-спектры снимали при длине волны, равной 202 и 254 нм.

Методика ЯМР: Спектры ¹Н ЯМР снимали с использованием Bruker Ultra Shield Advance, 400 МГц/зонд: 5 мм (ВВFО). Химические сдвиги приведены в част./млн.

Промежуточные продукты

(3S,6S,10aS)-6-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а]азоцин-3-карбоновая кислота (промежуточный продукт А)

5

10

15

20

25

(3S,6S,10aS)-6-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-5-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а]азоцин-3-карбоновую кислоту синтезировали так, как это описано в публикации Sun et al., J. Am. Chem. Soc. 2007, 129(49):15279-15294, и в WO 2007130626.

2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота (промежуточный продукт В)

5

10

15

Стадия 1 - трет-Бутил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору 5-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты (20,00 г, 83,31 ммоля, регистрационный № CAS: 7254-19-5) в ТГФ (250,00 мл) в атмосфере азота при 25°C порциями добавляли трет-бутил-2,2,2-трихлорэтанимидат (45,51 г, 208,29 ммоля). К полученной выше смеси при 0°C в течение 10 мин по каплям добавляли BF_3 · Et_2O (2,36 г, 16,66 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (200 мл) и смесь разбавляли водой (100 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл), объединенные органические слои промывали водой (3×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (20/1) и получали искомое соединение (22,8 г, выход 92%) в виде светло-желтого твердого вещества; 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,90 (s, 1H), 7,86 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 2,2, 0,9 Гц, 1H), 1,57 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-1)]⁻ = 293,9, 295,9.

Стадия 2 - трет-Бутил-5-((диэтоксифосфорил)карбонил)-1H-индол-2карбоксилат

5

10

15

20

25

кислота

При перемешивании к смеси трет-бутил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (20,00 г, 67,53 ммоля) в толуоле (300,00 мл) при КТ порциями добавляли Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (3,5 г, 3,4 ммоля), XantPhos (1,96 г, 3,38 ммоля) и ТЭА (6,84 г, 67,53 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью СО и перемешивали в атмосфере СО, подаваемого из баллона (~1 атм.), при 25°C в течение 10 мин. Затем к полученной выше смеси добавляли диэтилфосфонат (9,32 г, 67,53 ммоля) и полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при 90°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой при следующих условиях: колонка: сферические частицы, С18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,05% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим (B, %): $5\sim5\%$, 8 мин; $40\sim70\%$, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254 нм; ВУ (время удерживания) = 35 мин; и получали искомое соединение (18 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,28 (s, 1H), 8,76 (d, J = 1,7 Гц, 1H), $7.97 \text{ (dd, J} = 8.9, 1.7 \Gamma \text{u}, 1\text{H}), 7.63-7.57 \text{ (m, 1H)}, 7.37-7.34 \text{ (m, 1H)}, 4.23-4.15 \text{ (m, 1H)}$ 4H), 1.58 (s, 9H), 1.29 (t, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 6H); $\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{1}$ Стадия 3 - 5-((Диэтоксифосфорил)карбонил)-1Н-индол-2-карбоновая

При перемешивании к раствору трет-бутил-5-

30 [(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Н-индол-2-карбоксилата (55,00 г, 144,22 ммоля) в ДХМ (1100 мл) при КТ по каплям добавляли ТФК (500 мл) и полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток

растирали с Et_2O (1000 мл) и получали искомое соединение (46 г, выход 98%) в виде светло-коричневого твердого вещества: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,36 (s, 1H), 8,78 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,39 (dd, J = 2,1, 0,9 Гц, 1H), 4,21-4,18 (m, 4H), 1,29 (t, J = 7,0 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 326,1$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - 2,3,4,5,6-Пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Hиндол-2-карбоксилат (промежуточный продукт AR)

При перемешивании к раствору 5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (100,00 г, 307,45 ммоля) и пентафторфенола (84,89 г, 461,17 ммоля) в ДХМ (1,50 л) на воздухе при КТ добавляли ДЦК (95,15 г, 461,17 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении до объема ДХМ, равного 300 мл, и смесь разбавляли гексаном (1 л). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали гексаном (3×100 мл) и получали искомое соединение (150 г, содержало следовые количества ДЦМ (дицилогексилмочекина)) в виде светло-желтого твердого вещества.

Стадия 5 - 2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1H-индол-5карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5- [(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Н-индол-2-карбоксилата (65,00 г, 132,30 ммоля) в безводном ДХМ (1300 мл) в атмосфере аргона при КТ по каплям добавляли ТМЅІ (79,42 г, 396,90 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при КТ в течение 30 мин. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в сухом MeCN (500 мл), затем к раствору по каплям добавляли насыщенный водный раствор Na₂S₂O₃ (50 мл) до тех пор, пока темно-коричневый цвет раствора не менялся на светло-желтый и образовывался осадок. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью АЦН/вода (10/1, 50 мл, трижды) и собирали. Собранное твердое вещество растирали с Et₂O (500 мл) и получали искомое соединение (45 г, 78%) в виде почти белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): (М+1)⁺ 434,0.

5-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановая кислота (промежуточный продукт С)

Стадия 1 - Метил- (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутаноат

5

10

15

К раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (200 г, 812 ммолей, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДХМ (2 л) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли МеОН (130 г, 4,06 моля), ДЦК (201 г, 0,97 моля) и ДМАП (9,92 г, 81 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (300 мл×3). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 1% метанола (МеОН) в этилацетате и получали искомое соединение (180 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,29-7,22 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 3,95 (td, J = 8,6, 5,0 Гц, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,13 (t, J = 7,5 Гц, 2H), 1,91 (dd, J = 13,3, 5,9 Гц, 1H), 1,72 (dd, J = 14,2, 8,1 Гц, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 261,2$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамат К раствору метил-(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутаноата (180 г, 0,69 моля) в МеОН (800 мл) и ТГФ (1,6 л) в атмосфере азота при 0° С порциями добавляли NaBH₄ (52 г, 1,38 моля).

5

10

15

20

25

30

Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 10% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение (150 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,58 (br, 1H), 3,33 (p, J = 5,4 Гц, 2H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,04 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 1,80-1,66 (m, 1H), 1,47-1,43 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 233,2$.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамат К раствору 3-бром-2-хлорфенола (21,4 г, 103 ммоля) в ТГФ (200 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли PPh₃ (27,1 г, 103 ммоля) и ДЭАД (диэтилазодикарбоксидат, 18 г, 103 ммоля). Затем к полученному выше раствору в течение 10 мин добавляли раствор трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамата (20 г, 86 ммолей) в ДМФ (30 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 17% этилацетата в петролейном эфире и получали искомое соединение (13 г, выход 36%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,66-7,57 (m, 1H), 7,32 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,23 (dd, J = 10,4, 5,6 Гц, 2H), 6,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,06-3,89 (m, 2H), 3,78-3,74 (m, 1H), 2,24-2,10 (m, 1H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,91-1,73 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,37 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)] $^+$ = 421,0, 423,0.

Стадия 4 - Метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пент-4-иноат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (4 г, 10 ммолей) в ДМСО (30 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метилпент-4-иноат (3,19 г, 28,4 ммоля, регистрационный № САS: 21565-82-2), ТЭА (10 мл), Pd(PPh₃)₄ (1,10 г, 0,95 ммоля) и СиI (180 мг, 0,95 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в

атмосфере азота при 80° С в течение 3 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл) и фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, $20\sim40$ мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 мМ NH₄CO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 85 мл/мин; градиентный режим В: 5%, 12 мин; $5\sim35\%$, 10 мин; $35\sim75\%$, 15 мин; $75\sim95\%$, 10 мин, детектирование: УФ, 254/220 нм, искомый продукт собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали и получали искомое соединение (4,2 г, выход 98%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 1 6) 1 6, 1 7, 1 7, 1 7, 1 8 (1 9, 1 9,

5

10

15

20

25

30

Стадия 5 - Метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентаноат

При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пент-4-иноата (4,00 г, 8,83 ммоля) в MeOH (40 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PtO_2 (200 мг, 0,88 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1,5 атм.) при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×10 мл). Фильтраты концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,7 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,4, 1,4 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,77-6,72 (m, 1H), 3,92 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,69 (s, 2H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 457,2.

Стадия 6 - 5-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановая кислота

При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентаноата (3,70 г,

8,10 ммоля) в ТГФ (40 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор LiOH $(1,94 \, \Gamma, \, 80,97 \, \text{ммоля}) \, в \, H_2O \, (40 \, \text{мл}).$ Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения смесь подкисляли до рН=4 концентрированной HCl. Затем смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×60 5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×60 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,3 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества: 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 12,00 (s, 1H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,20 (t, $J = 7.9 \Gamma \mu$, 1H), 6,98 (dd, J = 8.3, 1,4 $\Gamma \mu$, 1H), 6,91 (dd, J = 7.6, 10 1,3 Γ u, 1H), 6,81 (d, J = 8,4 Γ u, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,1 Γ u, 2H), 3,82-3,72 (m, 1H), 2,69 (t, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,19-2,05 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,68-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H); $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{3$ (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-15 метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт D)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

К раствору 5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановой кислоты (3,30 г, 7,45 ммоля, промежуточный продукт С) в ДМА (40 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ГАТУ (3,40 г, 8,94 ммоля), ТЭА (2,26 г, 22,35 ммоля), (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (4,30 г, 8,94 ммоля, регистрационный № САS: 1448189-80-7) и смесь перемешивали в течение 16 ч.

5

После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 40 до 60% за 25 мин;

5

10

15

20

25

30

детектирование: УФ, 254/220 нм, искомые фракции собирали при 53% В), концентрировали и лиофилизировали и получали искомое соединение (6,3 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) 6 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,30 (d, J = 15,6 Гц, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,11 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,99-4,87 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,83-3,73 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 2H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 4H), 1,40 (s, 9H), 1,38-1,34 (m, 2H), 1,31-1,22 (m, 2H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 869,4.

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (3,30 г, 3,79 ммоля) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (30 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,5 г, выход 82%) в виде светложелтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 1H), 8,36 (s, 2H), 7,84 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 7,45 (d, $J = 8.3 \Gamma \mu$, 2H), 7,39 $(d, J = 8,3 \Gamma \mu, 2H), 7,25 (t, J = 7,9 \Gamma \mu, 1H), 7,05 (dd, J = 8,3, 1,4 \Gamma \mu, 1H), 7,02-6,96$ (m, 1H), 4,93 (p, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 1H), 4,52 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 4,43 (t, $J = 8.0 \Gamma \mu$, 1H), 4.31-4.20 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 10.5, 5.6 Γ u, 1H), 3.69-3.57 (m, 3H), 2.70 (d, J = 7.1Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,41-2,23 (m, 2H), 2,23-2,11 (m, 1H), 2,07-1,91 (m, 4H), 1,85-1,72 (m, 3H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 5H), 1,38 (d, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 3H), 0,94 (s, 9H); WX/MC ($H\ni P, m/z$); $[(M+1]^+ = 769,3]$.

Метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт Е)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(метансульфонилокси)бутан-2-ил]карбамат

HΟ

Ε

ΉÓ

5

10

15

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамата (280,00 г, 1205,44 ммоля, регистрационный № CAS: 133565-42-1) и ТЭА (335,11 мл, 3311,65 ммоля) в ТГФ (5,00 л) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли MsCl (207,13 г, 1808,16 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли этилацетатом (5 л) и промывали 0,2 М водным раствором HCl (2 л×2). Водную фазу повторно экстрагировали с помощью EtOAc (3×3 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (3 л×2) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (345 г, 92%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,10 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,04 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,36-4,22 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,09-1,82 (m, 2H), 1,46 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 311,1$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(метансульфонилокси)бутан-2-ил]карбамата (225,00 г, 724,94 ммоля) и 3-бром-2хлорфенола (150,39 г, 724,94 ммоля) в ДМФ (2,25 л) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли NaI (54,33 г, 362,47 ммоля) и Cs₂CO₃ (472,40 г, 1449,88 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (4×500 мл). Фильтрат разбавляли этилацетатом (3 л) и полученную смесь промывали водой (3×1 л) и рассолом (1 $n \times 3$), затем сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (30:1) и получали искомое соединение (139 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,21 (dd, J = 8,1, $1,3 \Gamma \mu$, 1H), 7,04 (t, $J = 8,2 \Gamma \mu$, 1H), 6,83 (dd, J = 8,3, $1,4 \Gamma \mu$, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,85(s, 1H), 5,24 (d, $J = 8.7 \Gamma \mu$, 1H), 4,02-3,98 (m, 3H), 2,33 (t, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 2H), 2,05-1,93 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2$

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (156,00 г, 369,91 ммоля) в ДМСО (1,60 л) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли 3-бутин-1-ол (77,78 г, 1109,74 ммоля) и ТЭА (800,00 мл). К полученной выше смеси при КТ порциями добавляли СиІ (7,05 г, 36,99 ммоля) и Pd(PPh₃)₄ (42,75 г, 36,99 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 85°С в течение 4 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ и ее концентрировали при пониженном давлении для удаления ТЭА. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (4×500 мл). Фильтрат разбавляли водой (3 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (4×4 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (4×3 л) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (60:1) и получали искомое соединение(130 г, выход 85%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,28-7,22 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,82 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,96 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,61 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,62 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 411,2.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (128,00 г, 311,51 ммоля) в МеОН (1,30 л) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PtO_2 (7,07 г, 31,15 ммоля). Реакционную дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 , затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (1 атм.) при 25° С в течение 3 ч. После завершения PtO_2 отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×1 л). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью Π Э/EtOAc (1:2) и получали искомое соединение (108 г, выход 83%) в виде коричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 4 6) 6 7,28-7,22 (m, 2H), 7,16-7,08 (m, 2H), 6,82 (d, 4 9 = 8,4 4 1 гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,96 (d, 4 9 = 6,2 4 9 гц, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 3,61 (t, 4 9 = 6,9 4 9 гц, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,62 (t, 4 9 = 6,9 4 9 гц, 2H), 2,20-2,08 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,40 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, 4 9г): 4 1 [(M+H)] 4 = 415,2.

Стадия 5 - Метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (107 г, 257,8 ммоля) в ДМА (1,00 л) на воздухе при КТ порциями добавляли ПДХ (пиридинийдихромат, 484,6 г, 1289 ммолей). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (3×1 л) и с помощью EtOAc (2×2 л). Затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×2 л). Объединенные органические слои промывали рассолом (5×1 л) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После

фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (40:1) и получали 85 г неочищенного продукта. Неочищенное вещество растворяли в ЭА (2000 мл) и промывали 1 М водным раствором NaOH (2×500 мл). Значение рН водной фазы устанавливали равным 4 с помощью 1 н. раствора HCl и ее экстрагировали с помощью ЭА (4×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×500 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (58 г, выход 52%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,89 (dd, J = 7,6, 1,3 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,93 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,82-3,75 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,26 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 415,2.

5

10

15

(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-Xлор-3-(((S)-2,5-диамино-5-оксопентил)окси)фенил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт F)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутановой кислоты (4,00 г, 9,33 ммоля, промежуточный продукт E) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2карбоксамидгидрохлорида (5,38 г, 11,19 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (40,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ГАТУ (5,32 г, 13,99 ммоля) и ТЭА (2,83 г, 27,98 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и получали искомое соединение (7 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Γ _H, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Γ _H, 1H), 7,47-7,36 (m, 4H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,0 Γ μ , 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,4 Γ μ , 1H), 6,89 (dd, J = 7,7, 1,4 Γ μ , 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Γ u, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.11 (d, J = 3.5 Γ u, 1H), 4.96-4.88 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Γ μ , 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Γ μ , 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,2Гц, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,36 (s, 4H), 2,73-2,63 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 2H), 1,89-1,71 (m, 2H), 1,69-1,55 (m, 1H), 1,39-1,33 (m, 12H), 0,95 (s, 9H). $\frac{1}{3}$ $\frac{1}{3}$

Стадия 2 - (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-Xлор-3-(((S)-2,5-)-)-диамино-5- оксопентил) окси) фенил) бутанамидо) -3,3-)-диметилбутаноил) -4-)-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил) фенил) этил) пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (6,90 г, 8,07 ммоля) в ДХМ (50,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (20,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в

течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (6,1 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 4 d) δ 9,31 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 8,50-8,46 (m, 4H), 7,91 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52-7,38 (m, 4H), 7,26 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 1,4 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,45 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,30-4,17 (m, 3H), 3,62 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 2,70 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,37-2,28 (m, 4H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,09-1,92 (m, 4H), 1,84-1,73 (m, 4H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 755,4.

5

10

15

20

25

(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3гидроксипропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт G)

Стадия 1 - Метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропаноил]пирролидин-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропановой кислоты (5,00 г, 24,37 ммоля, регистрационный № CAS: 204191-40-2) и метил-(2S)-пирролидин-2-карбоксилата (3,78 г, 29,27 ммоля) в ДМФ (50,00 мл) в атмосфере азота при 25°С порциями добавляли ДИЭА (12,60 г, 97,46 ммоля) и НВТИ (11,09 г, 29,24 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 35% В до 55% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 52% В) и

получали искомое соединение (5,4 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,55-4,48 (m, 2H), 3,88-3,75 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 3H), 1,46 (s, 9H);ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 317,1.

Стадия 2 - (2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-3-гидроксипропаноил]пирролидин-2-карбоксилата (5,40 г, 17,07 ммоля) в ТГФ (25,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор LiOH (3,27 г, 136,55 ммоля) в H_2O (25,00 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 25% В до 50% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 33% В) и получали искомое соединение (1,7 г, выход 33%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 5,13-5,04 (m, 2H), 4,50-4,31 (m, 3H), 4,28-4,18 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 3H), 2,18 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 303,2$.

(5S,8S,10aR)-3-Ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт Н)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-3-ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

К раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (4,44 г, 13,01 ммоля, промежуточный продукт АF) в ДХМ (50,00 мл) при 0°С добавляли ТЭА (3,95 г, 39,02 ммоля) и ацетилхлорид (1,53 г, 19,51 ммоля), затем смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакцию останавливали путем добавления насыщенного раствора NaHCO₃ (100 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (5×100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: CH₃CN в воде (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 25% до 40% за 15 мин; детектирование: УФ, 220/254 нм) и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (4,55 г, выход 91%): 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,84 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 4,50 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,21 (dd, J = 14,3, 10,7 Гц, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24-1,97 (m, 3H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,44 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 384,1.

5

10

15

20

25

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-3-Ацетил-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-3-ацетил-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (4,5 г) в ТГФ (50,0 мл) при КТ порциями добавляли H_2O (50,0 мл) и LiOH (5,29 г, 221 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь подкисляли до рН=6 водным раствором НСІ (1 М). Осадившееся твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (2×10,0 мл). Затем его сушили в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества. (300 МГц, CDCl₃) δ 5,87 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,54 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,95-3,77 (m, 2H), 3,68-3,63 (m, 3H), 3,35 (t, J = 12,5 Гц, 1H), 2,36-2,34 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,01-1,98 (s, 1H), 1,84-1,80 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 370,2.

(2S,4R)-1-[(2R)-2-[3-(3-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пропокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт I)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (2,00 г, 4,74 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта С) и пропаргилового спирта (797,65 мг, 14,23 ммоля) в ДМСО (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (8,57 мл, 84,69 ммоля), Pd(PPh₃)₄ (548,02 мг, 0,47 ммоля) и CuI (90,32 мг, 0,47 ммоля).

Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80° С в течение 2 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ и фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью MeCN (2×5 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Раствор очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-60% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,3122 г, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-46) 8 7,30-7,26 (m, 2H), 400-7,16 (m, 1H), 401-7,11 (m, 1H), 401-8,50 (m, 2H), 402-3,90 (m, 2H), 403-3,83-3,70 (m, 1H), 404-2,22-2,04 (m, 2H), 405-1,78 (m, 1H), 405-1,55 (m, 1H), 406-1,55 (m, 1H), 407-1,78 (m, 1H), 407-1,78 (m, 1H), 408-1,55 (m, 1H), 409-1,78 (m, 1H), 409-1,79 (m, 1H), 409-1,78 (m, 1H), 409-1,78 (m, 1H), 409-1,78 (m, 1H), 409-1,79 (m,

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-гидроксипропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (1,31 г, 3,30 ммоля) в МеОН (20 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PtO_2 (74,96 мг, 0,33 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиентный режим: от 35 до 55% за 20 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (1,15 г, 87%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 d) 4 d, 4

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-гидроксипропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (1,15 г, 2,87 ммоля) и пиридина (453,80 мг, 5,74 ммоля) в ДХМ (15,00 мл) в атмосфере азота при 0° С по каплям добавляли раствор п-толуолсульфонилхлорида (820,29 мг, 4,30 ммоля) в ДХМ (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали путем проводимого при 0°C добавления воды (5 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (4×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (1:5), и получали искомое соединение (427 мг, выход 27%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,81 (d_1 J = 7,9 Гц, 2H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,81-6,77 (m, 3H), 4,06 (t, J = 6,2 Γ u, 2H), 3,93 (d, J = 6,1 Γ u, 2H), 3,83-3,72 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,24-2,03 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,72-1,53 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); $\mathcal{K}X/MC$ ($\mathcal{H}P$, m/z): $[(M+1)]^+ = 555,2$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[3-[(5-[1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил)окси]пропил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пропил]фенокси)бутан-2-ил]карбамата (390,00 мг, 0,70 ммоля,) и (2S,4R)-4-гидрокси-1-[2-(3-гидрокси-1,2-оксазол-5-ил)-3-метилбутаноил]-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамида (408,55 мг, 0,84 ммоля, промежуточный продукт P) в ДМФ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли Cs_2CO_3 (457,84 мг, 1,41 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 40 до 65% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (478 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03-8,99 (m, 1H), 8,54-8,50 (m, 1H), 7,51-7,30 (m,

4H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,15-6,06 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,38-4,32 (m, 3H), 4,22-4,10 (m, 1H), 3,95-3,90 (m, 2H), 3,80-3,78 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 3H), 2,54-2,41 (m, 3H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 3H), 2,10-1,76 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 0,87-0,83 (m, 6H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

5

10

15

20

25

30

Стадия 5 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[3-([5-[(2R)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил]окси)пропил]фенокси]бутан-2-ил]карбамат

трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[3-[(5-[1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил)окси]пропил]фенокси)бутан-2ил]карбамат (400,00 мг) разделяли с помощью НЖХ и получали элюирующийся до пика трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[3-([5-[(2S)-1-[(2S,4R)-4гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2-оксазол-3-ил]окси)пропил]фенокси]бутан-2-ил]карбамат (189 мг, выход 40%) в виде белого твердого вещества и элюирующийся после пика трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[3-([5-[(2R)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2оксазол-3-ил]окси)пропил]фенокси]бутан-2-ил]карбамат (209 мг, выход 44%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 8,99-8,97 (m, 1H), 8,53 (t, $J = 6.0 \Gamma \mu$, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,22-7,20 (m, 1H), 7,02-6,98 (m 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 6,81 (d, J=8,4 $\Gamma \mu$, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.12 (d, J = 3.7 $\Gamma \mu$, 1H), 4.42-4.24 (m, 4H), 4.21-4.07 (m, 2H), 3.95-3.91 (m, 2H), 3.84-3.71 (m, 2H), 3.68 (d, J = 9.6 Γ II, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,46-2,42 (m, 3H), 2,35-2,19 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 2,08-1,95 (m, 3H), 1,96-1,78 (m, 2H), 1,64-1,60 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (d, J=6,5 Γ_{U} , 3H), 0,81 (d, J = 6,8, 1,9 Γ_{U} , 3H); WX/MC (U3P, m/z): $[(M+1)]^+$ = 867,3.

Стадия 6 - (2S,4R)-1-[(2i)-2-[3-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пропокси)-1,2-оксазол-5-ил]-3-метилбутаноил]-4-гидрокси-N-[[4-[4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[3-([5-[(2R)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]-1,2оксазол-3-ил]окси)пропил]фенокси]бутан-2-ил]карбамата (209,00 мг, 0,24 5 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (186 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07-9,03 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,43-8,26 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 10 1H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.13 (d, $J = 1.1 \Gamma \mu$, 1H), 4.40-4.36 (m, 3H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 3H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,54-2,42 (m, 4H), 2,40-2,21 (m, 2H), 2,10-1,88 (m, 4H), 1,80- $1,76 \text{ (m, 4H)}, 1,63-1,59 \text{ (m, 1H)}, 1,30-1,19 \text{ (m, 1H)}, 0,97 \text{ (d, J} = 6,5 \Gamma \mu, 3H), 0,82 \text{ (d, J)}$ $J = 6.6 \Gamma \mu$, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 767.2$. 15

(4S)-4-Амино-5-(4-метансульфонилфенокси)пентанамидгидрохлорид (промежуточный продукт J)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(4-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамат

20

25

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамата (5,00 г, 21,53 ммоля, регистрационный № CAS: 133565-42-1), 4-метансульфонилфенола (4,82 г, 27,98 ммоля) и PPh₃ (6,78 г, 25,83 ммоля) в ТГФ (100,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ДЭАД (4,50 г, 25,83 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После

завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) и получали искомое соединение (1,7 г, выход 20%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,92-7,85 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 2H), 4,13-4,03 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^2 = 385,1$.

Стадия 2 - (4S)-4-Амино-5-(4метансульфонилфенокси)пентанамидгидрохлорид

5

10

15

20

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(4-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамата (1,70 г, 4,40 ммоля) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл, 40,00 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,3 г, 92%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,98-7,92 (m, 2H), 7,32-7,22 (m, 2H), 4,44-4,37 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,60-2,49 (m, 2H), 2,12-2,10 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 287,1$.

5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт К)

5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2а][1,5]диазоцин-8-карбоновую кислоту синтезировали так, как это описано в WO 2011050068.

25 трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-(4-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат (промежуточный продукт L)

Стадия 1 - Бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-(4-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (4S)-4-амино-5-(4метансульфонилфенокси)пентанамидгидрохлорида (180,00 мг, 0,56 ммоля, промежуточный продукт J) и (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (334,56 мг, 0,73 ммоля, промежуточный продукт К) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли РуВОР (377,24 мг, 0,73 ммоля) и ТЭА (225,70 мг, 2,23 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения жидкую реакционную смесь очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 46% В) и получали искомое соединение (210 мг. выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,91-7,83 (m, 2H), 7,47-7,29 (m, 5H), 7,19-7,14 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,71-4,56 (m, 1H), 4,42-4,19 (m, 3H), 4,09-4,07 (m, 2H), 3,69-3,56 (m, 3H), 3,21-3,14 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,55-2,33 (m, 2H), 2,20-2,18 (m, 1H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,06-2,04 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,90-1,84 (m, 2H), $1,84-1,79 \text{ (m, 1H)}, 1,46 \text{ (s, 9H)}; \text{ } \text{ЖX/MC (ИЭР, m/z) } [\text{(M-H)}]^{-} = 727,9.$

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-(4-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-(4метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (210,00 мг, 0,29 ммоля) в ТГ Φ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Рd/С (80,00 мг, 0,75 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и получали искомое соединение (100 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,93-7,77 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 2H), 5,30 (dd, J = 12,1,5,3 Γ ц, 1H), 4,61-4,56 (m, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 4,10-4,06 (m, 1H), 4,02-3,58 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,00-2,83 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,23-2,00 (m, 6H), 1,97-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); ЖХ/МС $(M \ni P, m/z)$: $[(M+H)]^+ = 596,3$.

[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусная кислота (промежуточный продукт М)

М

 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,50 (br, 1H), 11,06 (s, 1H), 6,70-6,96 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,1, 1,5 Гц, 1H), 5,32 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,00-2,79 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,21 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 2,78-2,53 (m, 4H), 2,21 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,

1H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 6 H) 1,35-1,28 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 414,2$.

[(1s,4s)-4-[[3-Метил-1-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусная кислота (промежуточный продукт N)

5

10

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-2-[(1s,4s)-4-[[3-метил-1-(1-метил-2,6диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетат

При перемешивании к смеси трет-бутил-2-(4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метилиден]циклогексил)ацетата (550,00 мг, 1,18 ммоля) и МеІ (500,89 мг, 3,53 ммоля) в ДМФ (8,00 мл) при КТ порциями добавляли К₂СО₃ (325,14 мг, 2,35 ммоля) и полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи. После завершения остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/ЕtOAc (1:1) и получали искомое соединение (530 мг, выход 93%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,89-6,78 (m, 2H), 6,67 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,17 (dd, J = 12,5, 5,3 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,10-2,96 (m, 1H), 2,93-2,67 (m, 2H), 2,61 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 2,28-2,16 (m, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 15H), 1,41-1,32 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М +H)]⁺ = 484,2.

Стадия 2 - [(1s,4s)-4-[[3-Метил-1-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусная кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-2-[(1s,4s)-4-[[3-метил-1-(1-метил-2,6-диоксопиперидин-3-ил)-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

ил]метил]циклогексил]ацетата (530,00 мг) в ТФК (3 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ДХМ (15 мл) и раствор перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенное твердое вещество. Неочищенное твердое вещество промывали с помощью Et_2O (2×30 мл) и получали искомое соединение (440 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) 5 7,04- 6 6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, 4 7 = 8,2, 1,5 Гц, 1H), 5,43- 4 5,39 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 3,02- 4 7,91 (m, 1H), 2,82- 4 7,92,63 (m, 2H), 2,58 (d, 4 7 = 7,5 Гц, 2H), 2,22 (d, 4 7 = 7,4 Гц, 2H), 2,02- 4 7,00 (m, 1H), 1,92- 4 7,88 (m, 1H), 1,75- 4 7,71 (m, 1H), 1,46- 4 7,91 (m, 6 H), 1,34- 4 7,21 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 4 8 (м+H)] 4 9 = 428,3.

5

10

15

трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1- (дифенилметилкарбамоил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат (промежуточный продукт O)

Стадия 1 - 9H-Флуорен-9-илметил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-(дифенилметилкарбамоил)пропил]карбамат

К раствору (2S)-4-карбамоил-2-[[(9H-флуорен-9илметокси)карбонил]амино]бутановой кислоты (синтезировали по описанной в литературе методике, WO 2007/1306) (20,0 г, 54,3 ммоля) и ТЭА (11,0 г, 110 ммолей) в ДМА (400 мл) при 25°С добавляли дифенилметанамин (10,9 г, 0,06 ммоля) и ГАТУ (24,8 г, 0,065 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Продукт осаждали путем проводимого при КТ медленного добавления воды (200 мл) и собирали фильтрованием и промывали водой (2×50,0 мл). Твердые вещества растирали с ацетоном (100 мл) в течение 30 мин. После фильтрования осадок на фильтре собирали и промывали ацетоном (2×30,0 мл). Твердые вещества сушили в вакууме и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (38,0 г, выход 73%). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,74 (dd, J = 7,5, 4,8 Гц, 2H), 7,55 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (td, J = 7,5, 2,1 Гц, 2H), 7,37-7,20 (m, 12H), 6,78 (s, 1H), 6,11 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,33-4,08 (m, 4H), 2,30-2,03 (m, 2H), 1,91 (ddt, J = 15,1, 10,3, 5,2 Гц, 1H), 1,79 (ddt, J = 13,6, 9,2, 4,9 Гц, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 534,4.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-(дифенилметил)пентандиамид

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 9H-флуорен-9-илметил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-(дифенилметилкарбамоил)пропил]карбамата (4,00 г, 7,50 ммоля) в ДМФ (10,0 мл) в атмосфере аргона при КТ по каплям добавляли пиперидин (5,00 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH4HCO3); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 30% В - 50% В за 20 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт собирали при 39% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде почти белого твердого вещества (2,0 г, выход 86%): 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,39-7,21 (m, 10H), 6,70 (s, 1H), 6,10 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 3,24 (dd, J = 8,3, 5,0 Гц, 1H), 2,23-2,03 (m, 2H), 1,85 (d, J = 5,4 Гц, 2H), 1,65-1,51 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): [(M+1)] $^{+}$ = 312,1.

Стадия 3 - Бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(дифенилметилкарбамоил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

При перемешивании к раствору (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5- [(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,17 ммоля, промежуточный продукт K), (2S)-2-амино-N-(дифенилметил)пентандиамид (0,74 г, 2,38 ммоля) и ТЭА (0,44 г, 4,33 ммоля) в ДМА (20,0 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли РуВОР (1,69 г, 3,25 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакцию останавливали путем добавления воды (60,0 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50,0 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого масла (1,50 г, неочищенное). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,41-7,13 (m, 15H), 6,19 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,71-5,45 (m, 2H), 5,17 (s, 2H), 4,64 (dd, J = 60,9, 9,1 Гц, 2H), 4,38-4,18 (m, 1H), 3,77-3,50 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 2,50-2,29 (m, 2H), 2,19 (dd, J = 26,1, 16,3 Гц, 3H), 2,02-1,89 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 755,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1- (дифенилметилкарбамоил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

К раствору бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(дифенилметилкарбамоил)пропил карбамоил -6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (10,0 г, 13,3 ммоля) в ТГФ (200 мл) в атмосфере азота добавляли 10% палладий на активированном угле (140 мг). Смесь трижды дегазировали и гидрировали с использованием подаваемого из баллона водорода при КТ в течение 4 ч. После завершения смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью $T\Gamma\Phi$ (3×20,0 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 80 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л ТЭА); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 15 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: УФ, 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде светло-желтого твердого вещества (7,0 г, выход 85%). ¹Н ЯМР (400 M Γ II, ДMCO-d₆) δ 8,91 (d, J = 7,9 Γ II, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Γ II, 1H), 7,40-7,18 (m, 11H), 6,78 (s, 1H), 6,09 (d, $J = 8.6 \Gamma \mu$, 1H), 5,94 (d, $J = 7.6 \Gamma \mu$, 1H), 4,70-4,58

(m,1H), 4,36 (dt, J = 19,5, 10,2 Γ ц, 2H), 4,30-4,17 (m, 1H), 3,13 (d, J = 14,1 Γ ц, 1H), 3,02 (td, J = 6,6, 3,9 Γ ц, 2H), 2,80 (dd, J = 11,9, 6,2 Γ ц, 2H), 2,65 (t, J = 12,9 Γ ц, 1H), 2,47-2,23 (m, 2H), 2,02 (td, J = 14,2, 12,5, 6,4 Γ ц, 2H), 1,91-1,64 (m, 4H), 1,39 (s, 10H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 621,3.

(2S,4R)-4-Гидрокси-1-[2-(3-гидрокси-1,2-оксазол-5-ил)-3-метилбутаноил]- N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт Р)

5

Ρ

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-

10 фторфенил] гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил] этил] пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт Q)

(400 MΓμ, ДМСО-d₆) δ 9,14 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,7 Γμ, 3H), 7,45 (d, J = 8,3 Γμ, 4H), 7,39 (d, J = 8,3 Γμ, 2H), 7,07-7,03 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,4 Γμ, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,30-4,26 (m, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 4,17-4,15 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 2H), 2,08 (s, 1H), 2,17-1,86 (m, 3H), 1,84-1,71 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 5H), 1,40-1,36 (m, 3H), 1,33-1,20 (m, 2H), 0,93 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 768,0.

(2S,11S)-11-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1- азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт R)

(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-[1- (трифенилметил)имидазол-4-ил]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт S)

5

10

15

20

Стадия 1 - Метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[1- (трифенилметил)имидазол-4-ил]пропаноил]пирролидин-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[1-(трифенилметил)имидазол-4-ил]пропановой кислоты (5,00 г, 10,05 ммоля, регистрационный № САS: 32926-43-5) и метил-(2S)-пирролидин-2-карбоксилата (1,56 г, 12,08 ммоля) в ДМФ (50 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ДИЭА (5,19 г, 40,19 ммоля) и НВТИ (4,57 г, 12,06 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 35% В до 55% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 52% В) и получали искомое

соединение (5,5 г, выход 90%) в виде коричневого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,73 (s, 1H), 7,45-7,37 (m, 10H), 7,21-7,18 (m, 5H), 7,05 (s, 1H), 4,69-4,62 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 1H), 3,87-3,77 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,97-1,89 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 609,3$.

Стадия 2 - (2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-[1- (трифенилметил)имидазол-4-ил]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[1-(трифенилметил)имидазол-4-

5

10

15

20

25

 $(\text{ИЗР}, \text{ m/z}): [(\text{M}+1)]^+ = 595.4.$

ил]пропаноил]пирролидин-2-карбоксилата (5,50 г, 9,04 ммоля) в ТГФ (25,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор LiOH (1,73 г, 72,28 ммоля) в H₂O (25,00 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка:

сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 25% В до 50% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 34% В) и получали искомое соединение (4,1 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,97 (s, 1H), 7,48-7,34 (m, 10H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 5H), 7,04-6,99 (m, 1H), 6,83-6,78 (m, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,43-3,34 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,92-1,79 (m, 3H), 1,33 (s, 9H); ЖХ/МС

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(3-фторбензоил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт Т)

При перемешивании к смеси (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-

карбоновой кислоты (300,00 мг, 0,92 ммоля, промежуточный продукт АF) и ТЭА (278,18 мг, 2,75 ммоля) в ДХМ (6,00 мл) в атмосфере азота при 0° С по каплям добавляли 3-фторбензоилхлорид (290,60 мг, 1,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 30% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (185 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,11 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,90 (d, J = 6,7 Γ u, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,52-4,25 (m, 3H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,70-3,53 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,29- $1,92 \text{ (m, 2H)}, 1,87-1,66 \text{ (m, 1H)}, 1,40 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): <math>[(M+H)]^+ =$ 450,2.

5

10

15

20

(4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)уксусная кислота (промежуточный продукт U)

Стадия 1 - Этил-2-(4-бромциклогексил)ацетат

При перемешивании к смеси этил-2-(4-гидроксициклогексил)ацетата (2,00 г, 10,74 ммоля) и PPh₃ (5,63 г, 21,48 ммоля) в ТГФ (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли СВг₄ (3,92 г, 11,81 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (50:1-20:1) и получали искомое соединение (2 г, выход 75%) в виде бесцветного масла. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,73-5,58 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,14 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 2,28 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 2,15-2,01 (m, 3H), 1,97-1,67 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,27 (t, J = 7,1 Гц, 3H).

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - Этил-2-(4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)ацетат

При перемешивании к смеси этил-2-(4-бромциклогексил)ацетата (800,00 мг, 3,21 ммоля) и трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (1489,53 мг, 3,53 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта С) в ДМЭ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли трис(триметилсилил)силан (798,43 мг, 3,21 ммоля), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (36,02 мг, 0,032 ммоля) и Na₂CO₃ (1020,97 мг, 9,63 ммоля). К полученной выше смеси при КТ добавляли 4-трет-бутил-2-(4трет-бутилпиридин-2-ил)пиридин (8,62 мг, 0,032 ммоля) и комплекс 1,2диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (7,06 мг, 0,032 ммоля) в ДМЭ (5,00 мл). Затем реакционную смесь облучали с помощью ультрафиолетовой лампы при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (310 мг, выход 19%) в виде коричневого твердого вещества; 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,20 (t, J = $7.9 \Gamma \mu$, 1H), 6.94 (d, $J = 7.9 \Gamma \mu$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.1 \Gamma \mu$, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.68-5.59 $(m, 2H), 5,20 (d, J = 8,3 \Gamma II, 1H), 4,24-4,11 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,08-3,01 (m, 1H),$ 2,42-2,38 (m, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 4H), 1,95-1,90 (m, 3H), 1,8-1,70 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,33-1,27 (m, 5H); $\frac{1}{2}$ $\frac{$

Стадия 3 - (4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)уксусная кислота

При перемешивании к смеси этил-2-(4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-

5

10

15

- хлорфенил]циклогексил)ацетата (300,00 мг, 0,59 ммоля) в ТГФ (4,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор LiOH·H₂O (246,34 мг, 5,87 ммоля) в H₂O (4,00 мл) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли до рН=6 водным раствором НС1. Неочищенное вещество очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (180 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,04 (s, 1H), 7,28-7,22 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,81-3,74 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 3H), 1,87-1,72 (m, 6H), 1,69-1,51 (m, 1H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,30 (m, 1H), 1,21-1,06 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 483,7.
- 20 (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт V)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[4-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)циклогексил]фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

При перемешивании к смеси (4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)уксусной кислоты (180,00 мг, 0,37 ммоля, промежуточный продукт U) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамида (198,82 мг, 0,45 ммоля, регистрационный № САS: 1448189-80-7) в ДМА (4,00 мл) при КТ порциями добавляли РуВОР (290,90 мг, 0,56 ммоля) и ТЭА (113,13 мг, 1,12 ммоля,) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с

обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (190 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,50 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,18 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 6,76 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,56-5,52 (m, 1H), 5,19 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,11 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 4,76 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,18 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 11,4, 3,7 Гц, 1H), 3,06-2,99 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 4H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,28-2,04 (m, 6H), 1,92-1,89 (m, 6H), 1,53-1,38 (m, 15H), 1,28-1,18 (m, 1H), 1,09 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 909,4$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]циклогексил)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[4-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)циклогексил]фенокси]бутан-2-ил]карбамата (190,00 мг, 0,21 ммоля) в ДХМ (4,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (1,50 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (200 мг, неочищенное). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,39-8,29 (m, 3H), 7,82 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 7,28 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 4,45-4,41 (m, 1H), 4,33-4,19 (m, 2H), 4,16-4,12 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,27-1,90 (m, 4H), 1,86-1,69 (m, 6H), 1,50-1,41 (m, 6H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,16-1,13 (m, 1H), 0,95 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): [(М+H)]⁺ = 809,4.

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт W)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлор-5метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (700,00 мг, 1,61 ммоля) и 3бутин-1-ола (337,80 мг, 4,82 ммоля) в ДМСО (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли Pd(PPh₃)₄ (18,56 мг, 0,016 ммоля), CuI (3,06 мг, 0,016 ммоля) и ТЭА (6,00 мл, 43,17 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 80мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (400 мг. выход 59%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц.)хлороформ-d) δ 6,96-6,90 (m, 1H), 6,68 (d, J = 1,9 Γ ц, 1H), 6,32 (s, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,14 (d, $J = 8,3 \Gamma \mu$, 1H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,85 (t, $J = 6,1 \Gamma \mu$, 2H), 2,75 (t, $J = 6.1 \Gamma \mu$, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 425,1$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибутил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

В круглодонной колбе объемом 100 мл к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-5-метилфенокси]бутан-2-

ил]карбамата (400,00 мг, 0,94 ммоля) в 10 мл ТГФ в атмосфере азота добавляли PtO₂ (21,38 мг, 0,094 ммоля). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (380 мг, выход 94%). ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,71 (s, 1H), 6,63-6,51 (m, 2H), 5,51 (s, 1H), 5,20 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,07-4,03 (m, 3H), 3,70 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Гц, 2H), 2,39 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,17-1,97 (m, 1H), 1,75-1,63 (m, 6H), 1,48 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 429,1.

Стадия 3 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутановая кислота

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-гидроксибутил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (380,00 мг, 0,89 ммоля) в ДМФ (8,00 мл) при КТ добавляли ПДХ (1666,36 мг, 4,43 ммоля) и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (252 мг, выход 64%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) & 12,04 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,91-6,62 (m, 3H), 3,90-3,88 (m, 2H), 3,81-3,69 (m, 1H), 2,64 (t, J = 8,8 Гц, 2H), 2,26-2,20 (m, 5H), 2,16-2,09 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 4H), 1,67-1,54 (m, 1H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 443,2.

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт X)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

При перемешивании к смеси 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутановой кислоты (250,00 мг, 0,56 ммоля, промежуточный продукт W) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (325,81 мг, 0,68 ммоля, регистрационный № САS: 1448189-80-7) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ГАТУ (321,91 мг, 0,85 ммоля) и ТЭА (171,34 мг, 1,69 ммоля) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-

I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 49% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (410 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,44-7,33 (m, 4H), 6,65-6,58 (m, 2H), 6,45-6,27 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 5,18 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 5,13-5,04 (m, 1H), 4,72 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,11 (dd, J = 11,0, 8,7 Гц, 1H), 4,05-3,99 (m, 3H), 3,64-3,60 (m, 1H), 2,79-2,64 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,51-2,45 (m, 1H), 2,37-2,32 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,98-1,90 (m, 3H), 1,49-1,45 (m, 12H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 869,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (400,00 мг, 0,46 ммоля) в ДХМ (8,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (3,00 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (390 мг, неочищенное). 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,38-8,36 (m, 5H), 7,84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,44-7,38 (m, 5H), 6,95-6,71 (m, 2H), 4,96-4,86 (m, 1H), 4,52 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,31-4,17 (m, 2H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,62-3,59 (m, 3H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,25 (m, 6H), 2,22-2,12 (m, 1H), 2,04-1,90 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): $[(M+H)]^+$ = 769,3.

трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фтор-5-метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (промежуточный продукт Y)

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 7,04 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,01-3,90 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,22-2,06 (m, 2H), 1,87-1,72 (m, 2H), 1,38 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 419,1, 421,1.

5

10

15

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт Z)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибутил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фтор-5-метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (800,00 мг, 1,91 ммоля, промежуточный продукт Y) и 3-бутин-1-ола (401,20 мг, 5,72 ммоля) в ДМСО (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (10,00 мл, 71,94 ммоля), Pd(PPh₃)₄ (220,48 мг, 0,19 ммоля) и CuI (36,34 мг, 0,11 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°С в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Жидкую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А:

вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и получали искомое соединение (670 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,90 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,03-3,95 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 409,2$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибутил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (670,00 мг, 1,64 ммоля) в ТГФ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PtO₂ (100,57 мг, 0,44 ммоля) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л, NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 38% В) и получали искомое соединение (380 мг, выход 56%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 6,78-6,73 (m, 1H), 6,66-6,60 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,61-3,52 (m, 2H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,46 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 413,2$.

Стадия 3 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибутил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (380,00 мг, 0,92 ммоля) в ДМФ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ПДХ (1732,81 мг, 4,61 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А:

вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 40% В до 60% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 48% В) и получали искомое соединение (330 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 6,80-6,72 (m, 1H), 6,64-6,60 (m, 1H), 3,99-3,93 (m, 2H), 3,92-3,82 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,45 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 427,2.

5

10

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт AA)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 4-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановой кислоты (330,00 мг, 0,774 ммоля, промежуточный продукт Z) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (483,89 мг, 1,01 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (10,00 мл в атмосфере азота при КТ по каплям) добавляли РуВОР (523,46 мг, 1,01 ммоля) и ТЭА (313,19 мг, 3,10 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения жидкую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 45% В) и получали искомое соединение (420 мг, выход 64%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,92-8,87 (m, 1H), 7,49-7,40 (m, 4H), 6,82-6,73 (m, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,67-4,54 (m, 2H), 4,48-4,33 (m, 1H), 4,01-3,85 (m, 4H), 3,82-3,71 (m, 1H), 2,69-2,58 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 3H), 2,39-2,16 (m, 8H), 2,09-1,71 (m, 6H), 1,56-1,50 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 853.4.$

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (420,00 мг, 0,49 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08-9,03 (m, 1H), 8,42-8,29 (m, 3H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,49-7,37 (m, 5H), 6,98-6,84 (m, 2H), 6,72-6,65 (m, 1H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H),

4,20-4,18 (m, 2H), 4,17-4,09 (m, 3H), 3,67-3,60 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,11 (m, 8H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 3H), 1,38 (d, J = 6,9 Γ μ, 3H), 0,95 (s, 9H); XX/MC (YP, YZ): $[(M+H)]^+ = 753,4$.

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-метил-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт AB)

5

10

15

20

25

30

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метил-6-оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоксилата (50,00 мг, 0,15 ммоля, промежуточный продукт АF), параформальдегида (26,28 мг, 0,29 ммоля) и НОАс (8,79 мг, 0,15 ммоля) в ДХМ (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли NaBH(OAc)₃ (62,08 мг, 0,29 ммоля) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (305,00 мг, неочищенное) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,68 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 4,62-4,50 (m, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,03-3,00 (m,1H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,23-1,92 (m, 2H), $1,90-1,73 \text{ (m, 2H)}, 1,70-1,53 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; \text{ } \text{ЖХ/MC (ИЭР, m/z)}: [(M+1)]^+ =$ 356,2.

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-метил-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-метил-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (305,00 мг, 0,86 ммоля) в ТГФ (5,00 мл) на воздухе при КТ по

каплям добавляли раствор LiOH (205,50 мг, 8,58 ммоля) в H₂O (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 30 до 50% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (289 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,94 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,00-4,97 (m, 1H), 4,82-4,79 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,85-1,79 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,46 (s, 9H),; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 342,2.

5

10

(2S,4S)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт АС)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

При перемешивании к раствору 5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановой кислоты (500,00 мг, 1,13 ммоля, промежуточный продукт С) и ТЭА (342,68 мг, 3,39 ммоля) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ГАТУ (515,05 мг, 1,36 ммоля) и (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (651,62 мг, 1,36 ммоля, регистрационный № САS: 2380273-26-5) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После

завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 40 до 60% за 20 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (853 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,40 (q, J = 8,2 Гц, 4H), 7,13-7,09 (m, 1H), 6,89-6,80 (m, 1H), 6,76-6,74 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,10 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 5,62-5,55 (m, 1H), 5,46-5,38 (m, 1H), 5,19-5,03 (m, 2H), 4,72 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,59 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,05-4,02 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 2,75 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,41-2,21 (m, 4H), 2,19-1,96 (m, 3H), 1,77-1,59 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,32-1,27 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 869,5.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4S)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (853,00 мг, 0,98 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (767 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,46 (s, 2H), 8,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,26-7,06 (m, 2H), 7,01-6,94 (m, 1H), 5,00-4,88 (m, 1H), 4,46 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 3H), 3,98-3,82 (m, 1H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 1H), 2,73-2,70 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,20-1,98 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,59-1,46(m, 5H), 1,40 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,96 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 769,5.

2S,4S)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт AD)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

При перемешивании к раствору 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутановой кислоты (500,00 мг, 1,17 ммоля, промежуточный продукт Е) и ТЭА (353,89 мг, 3,50 ммоля) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ГАТУ (531,90 мг, 1,40 ммоля) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (672,94 мг, 1,40 ммоля, регистрационный № САS:

2380273-26-5) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза В: MeCN; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 40 до 55% за 20 мин; 5 детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (851 мг, выход 85%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,1 \Gamma \mu$, 1H), 7,42 (q, $J = 8,2 \Gamma \mu$, 4H), 7,15 (t, $J = 7,9 \Gamma \mu$, 1H), $6.88 \text{ (d, J} = 7.6 \Gamma \text{u}, 1\text{H}), 6.83 - 6.76 \text{ (m, 1H)}, 6.33 \text{ (s, 1H)}, 6.20 \text{ (d, J} = 9.1 \Gamma \text{u}, 1\text{H)},$ 5,66 (s, 1H), 5,49-5,43 (m, 1H), 5,19-4,99 (m, 1H), 4,75 (d, J=8,8 $\Gamma \mu$, 1H), 4,63 (d, J=8,8 $\Gamma \mu$), 4,63 (d, J=8,8 Λ), 4,63 (d, J=8,8 Λ), 4,63 (d, J=8,8 Λ), 4,63 (d, J=8,8 (d $= 9.0 \, \Gamma \text{u}, 1 \text{H}, 4.50 - 4.46 \, (\text{m}, 1 \text{H}), 4.07 - 4.38 \, (\text{m}, 3 \text{H}), 4.02 - 3.91 \, (\text{m}, 1 \text{H}), 3.91 - 3.82$ 10 (m, 1H), 2,89-2,74 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,46-2,24 (m, 5H), 2,22-1,88 (m, 6H), 1,52 Стадия 2 - (2S,4S)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-15 метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (851,00 мг, 1,00 ммоля) в 20 ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (769 мг. выход 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,47 (s, 3H), 8,39 25 (d, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 1H), 7,90 (d, $J = 8.7 \Gamma \mu$, 1H), 7,51-7,35 (m, 4H), 7,25 (t, $J = 7.9 \Gamma \mu$, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2 \Gamma \mu$, 1H), 6,95 (d, $J = 7,4 \Gamma \mu$, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,46 (d, J =8,6 Гц, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,32-4,10 (m, 3H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,37-2,14 (m, 4H), 2,00-1,94 (m, 2H), 180-1,73 (m, 6H), 1,38 (d, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 3H), 0,96 (s, 9H); WX/MC (ИЭР, 30 m/z): $[(M+1)]^+ = 755,5$. (2S)-2-Амино-N-[(2-хлор-4-

изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид (промежуточный продукт AE)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(4-бром-2-хлорфенил)метил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору 1-(4-бром-2-хлорфенил)метоксамина (3,00 г, 13,60 ммоля) в ДХМ (60 мл) и H_2O (20 мл) в атмосфере азота при $0^{\circ}C$ добавляли Boc_2O (3,27 г, 15,00 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и ее экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,2 г, выход 96%) в виде бесцветного масла; 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (dd, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,04-5,00 (m, 1H), 4,34 (d, J=6,4 Гц, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+=319$,9, 321,9.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[[2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамат При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(4-бром-2-хлорфенил)метил]карбамата (3,60 г, 11,23 ммоля) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,26 г, 13,47 ммоля) в ДМА (15,00 мл) и $\rm H_2O$ (5,00 мл, 277,57 ммоля) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли $\rm K_2CO_3$ (3,10 г, 22,46 ммоля) и $\rm Xphos$ -(бифенил-2-амин)палладий($\rm II$)хлорид (441,73 мг, 0,56 ммоля). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в

течение 4 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ и к смеси добавляли воду (100 мл) и ее экстрагировали с помощью ЕtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×15 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим от 40 до 70% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 56% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,44-7,05 (m, 1H), 7,42-7,22 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,45-4,31 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,47 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-H)] = 280,1.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамат При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[[2-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,00 г, 7,10 ммоля) в МеОН (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли PtO_2 (162,7 мг, 0,71 ммоля). реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 , затем ее гидрировали в атмосфере подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25° С в течение 3 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×10 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,6 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,32-7,25 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,37 (d, J=6,1 Гц, 2H), 2,88 (р, J=6,9 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (d, J=6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^{-}=282,1$.

Стадия 4 - 1-(2-Хлор-4-изопропилфенил)метанамингидрохлорид При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамата (2 г, 7,06 ммоля) в ДХМ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,5 г, выход 97%) в виде белого

твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 8,64 (s, br, 3H), 7,59 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,46-7,37 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 8,0, 1,7 Гц, 1H), 4,22-3,89 (m, 2H), 3,03-2,82 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,8 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H^{+} CH_{3}CN)]^{+}$ = 225,2.

Стадия 5 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 1-(2-хлор-4изопропилфенил)метанамингадрохлорида (1,40 г, 6,360 ммоля) и (2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,72 г, 7,00 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДМА (15,00 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ТЭА (1,93 г, 19,08 ммоля) и ГАТУ (2,90 г, 7,63 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим от 30 до 60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,48 г, выход 57%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц.)хлороформ-d) δ 7,31-7,18 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 5,71 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 5,62 (s, 1H), 4,58-4,40 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 2,96-2,67 (m,1H), 2,42-2,25 $(m, 2H), 2,19-2,04 (m, 1H), 2,08-1,84 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,9 \Gamma \mu, 6H);$ ЖX/MC (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^{-} = 410,1$.

Стадия 6 - (2S)-2-Амино-N-[(2-хлор-4-

изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (1,48 г, 3,59 ммоля) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,2 г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15-9,05 (m, 1H), 8,41 (s, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,9, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H),

4,37 (d, J = 5,5 Γ _{II}, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 2,99-2,83 (m, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Γ _{II}, 6H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{M}P$, m/z): $[(M+H)]^+ = 312,3$.

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт АF)

AF

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновую кислоту синтезировали так, как это описано в WO 2011050068.

(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновая кислота (промежуточный продукт AG)

5

10

15

AG

(400 МГц, хлороформ-d) δ 8,28 (s, 1H), 6,88 (dd, J = 8,0, 1,6 Гц, 1H), 6,83 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,21 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 3,43 (s, 3H), 2,84-2,59 (m, 4H), 2,26-2,17 (m, 1H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 5H), 1,29-1,25 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 414,2.

5-[[трет-Бутокси(гидрокси)фосфорил]карбонил]-1H-индол-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт АН)

Стадия 1 - Бензил-5-бром-1Н-индол-2-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору 5-бром-1H-индол-2-карбоновой кислоты (90,00 г, 374,91 ммоля, регистрационный № CAS: 7254-19-5) и бензилового спирта (44,60 г, 412,40 ммоля) в ДХМ (1800,00 мл) в атмосфере N_2 при КТ порциями добавляли ДЦК (92,83 г, 449,90 ммоля) и смесь перемешивали в течение 3 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (5:1) и получали искомое соединение (108 г, 87,25%) в виде светло-розового твердого вещества; 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,15 (s, 1H), 7,80 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,26 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 2,1, 1,0 Гц, 1H), 5,39 (s, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-1)] = 328,1, 330,1.

Стадия 2 - Бензил-5-формил-1Н-индол-2-карбоксилат

При перемешивании к смеси бензил-5-бром-1H-индол-2-карбоксилат (30,00 г, 90,86 ммоля) и Et₃SiH (58,46 г, 502,76 ммоля) в ДМФ (600,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (18,39 г, 181,72 ммоля) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (7,42 г, 9,09 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью СО, затем ее перемешивали в атмосфере СО, подаваемого из баллона, при 90°С в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (2 л) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×600 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×500 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при

пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 0~20% EtOAc в ПЭ и получали искомое соединение (18 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 10,03 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,22 (d, J = 1,5 Γ u, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 1,5 Γ u, 1H), 7,55-7,33 (m, 7H), 5,42 (s, 2H); ЖX/MC (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^{-} = 278,1$.

Стадия 3 - Бензил-5-[[бис(трет-бутокси)фосфорил](гидрокси)метил]-1Ниндол-2-карбоксилат

5

15

30

При перемешивании к раствору ди-трет-бутилфосфоната (62,58 г, 322,23 10 ммоля) в ТГФ (600 мл) в атмосфере азота при -78°C по каплям добавляли 1 М раствор LiHMDS (107,84 г, 644,48 ммоля) в ТГФ. Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при -78°C в течение 45 мин. К полученному выше раствору при -78°C в течение 30 мин по каплям добавляли раствор бензил-5-формил-1Н-индол-2-карбоксилата (60,00 г, 214,83 ммоля) в ТГФ (500,00 мл). Полученную смесь перемешивали при -50°C в течение еще 2 ч. После завершения реакцию при 0°C останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток растворяли в воде (900 мл). Смесь экстрагировали с помощью EtOAc $(3 \times 300 \text{ мл})$, объединенные органические слои промывали рассолом $(2 \times 200 \text{ мл})$ и 20 сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью 20~50% EtOAc и получали искомое соединение (60 г, выход 59%) в виде желтого твердого вещества и выделяли 4 г исходных веществ. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9.34 (s, 1H), 7.76 (d, J = 2.6 $\Gamma \mu$, 1H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.24 (dd, 25 $J = 2,2, 0,9 \Gamma \mu, 1H$, 5,38 (s, 2H), 4,93 (d, $J = 9,2 \Gamma \mu, 1H$), 1,44 (s, 9H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^{-} = 472,2.$

Стадия 4 - 5-[[бис(трет-Бутокси)фосфорил](гидрокси)метил]-1Н-индол-2карбоновая кислота

К раствору бензил-5-[[бис(трет-бутокси)фосфорил](гидрокси)метил]-1Ниндол-2-карбоксилата (60,00 г, 126,71 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (1,1 л) в атмосфере азота добавляли Рd/С (13,48 г, 12,67 ммоля, 10 мас.%). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью Н2, затем ее

гидрировали в атмосфере H_2 , подаваемого из баллона, при КТ в течение 4 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и фильтрующий слой промывали с помощью ДМФ (200 мл), затем соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et_2O и получали искомое соединение (44 г, 86%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,93 (s, 1H), 11,65 (s, 1H), 7,74-7,60 (m, 1H), 7,40-7,25 (m, 2H), 7,06 (d, J=2,0 Гц, 1H), 5,76 (d, J=14,8 Гц, 1H), 4,68 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,36 (s, 9H), 1,29 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-1)] $^2=382,2$.

5

10

15

20

25

Стадия 5 - 5-[[трет-Бутокси(гидрокси)фосфорил]карбонил]-1H-индол-2карбоновая кислота

При перемешивании к смеси 5-[[бис(третбутокси)фосфорил](гидрокси)метил]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (17,00 г. 44,34 ммоля) в ДМФ (150,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ЙБК (12,42 г, 44,34 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДМФ (2×2 мл). Значение рН фильтрата устанавливали равным 9~10 с помощью ТЭА (~6 мл) и концентрировали в вакууме до объема, равного ~100 мл. Неочищенный раствор очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л ТЭА); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-45% В за 15 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 41% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (14 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 12,02 (s, 1H), 8,93-8,89 (m, 1H), 8,02- $7.95 \text{ (m, 1H)}, 7.48-7.41 \text{ (m, 1H)}, 7.26-7.16 \text{ (m, 1H)}, 3.01 \text{ (q, J} = 7.3 \Gamma \mu, 6H), 1.31 \text{ (s, m, 1H)}$ 9H), 1,17 (t, J = 7,3 Γ ц, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^2 = 324,1$.

(2S)-2-Амино-N-[(2-фтор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид (промежуточный продукт AI)

При перемешивании к смеси 1-(4-бром-2-фторфенил) метанамина (10,00 г, 49,01 ммоля) и Na_2CO_3 (15,58 г, 147,00 ммоля) в ДХМ (100,00 мл) и H_2O (100,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли Boc_2O (11,77 г, 53,93 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения полученную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (14 г, выход 94%) в виде светло-желтого масла. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,31-7,20 (m, 3H), 4,94 (s, 1H), 4,32 (d, J = 6,2 Γ ц, 2H),

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(4-бром-2-фторфенил)метил]карбамат

5

10

15

20

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[[2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамат При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(4-бром-2-фторфенил)метил]карбамата (7,00 г, 23,01 ммоля) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (4,64 г, 27,61 ммоля) в диоксане (100,00 мл) и H_2O (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли K_2CO_3 (6,36 г, 46,02 ммоля) и прекатализатор X-Phos-(аминобифенил)палладийхлорид (905,38 мг, 1,15 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при

1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^{-} = 302,1,304,1.$

80°С в течение 4 ч. После завершения полученную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (от 100:1 до 2:1) и получали искомое соединение (5,8 г, выход 95%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,32-7,23 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 7,9, 1,7 Гц, 1H), 7,12 (dd, J = 11,7, 1,7 Гц, 1H), 5,38-5,35 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,34 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 266,2.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамат К раствору трет-бутил-N-[[2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамата (5,80 г, 21,86 ммоля) в ТГФ (60,00 мл, 832,14 ммоля) в атмосфере азота добавляли PtO_2 (595,68 мг, 2,62 ммоля). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 4 ч. После завершения смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Искомое соединение (5,3 г, выход 91%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,27-7,18 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 7,8, 1,8 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 11,5, 1,7 Гц, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 2,88 (гептет, J = 6,9 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 268,2$.

Стадия 4 - 1-(2-Фтор-4-изопропилфенил)метанамингидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамата (5,30 г, 19,83 ммоля) в диоксане (50,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (50,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,8 г, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (s, 3H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,95 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,87 (p, J = 6,8 Гц, 1H), 1,20 (d, J = 6,7 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 168,2.

Стадия 5 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 1-(2-фтор-4-изопропилфенил)метанамингидрохлорида (2,00 г, 9,82 ммоля) и (2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (2,90 г, 11,78 ммоля, регистрационный № САS: 13726-85-7) в ДМФ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (2,98 г, 29,45 ммоля) и ГАТУ (4,85 г, 12,76 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 15 до 65% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (3,1 г, выход 80%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,29 (s, 1H), 7,22 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,95 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,90 (dd, J = 11,4, 1,7 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 4,44 (t, J = 5,5 Гц, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,88 (гептет, J = 6,9 Гц, 1H), 2,48-2,18 (m, 1H), 2,14-2,01 (m, 2H), 2,00-1,86 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,23 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 396,4.

Стадия 6 - (2S)-2-Амино-N-[(2-фтор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (3,10 г, 7,84 ммоля) в диоксане (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (30,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,5 г, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,30 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,03 (dd, J = 7,8, 1,7 Гц, 1H), 6,97 (dd, J = 11,5, 1,7 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,2 Гц, 1H), 3,31 (р, J = 1,7 Гц, 2H), 2,89 (h, J = 6,9 Гц, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,22 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 296,3.

(2S)-2-Амино-N-[(3-хлор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид (промежуточный продукт АЈ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(4-бром-3-хлорфенил)метил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору 1-(4-бром-3-хлорфенил)метанамина (5,00 г, 22,68 ммоля) и Na_2CO_3 (7,21 г, 68,03 ммоля) в ДХМ (80 мл) и H_2O (50 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли Boc_2O (5,44 г, 24,94 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,18 г, выход 58%) в виде светло-желтого масла. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H), 4,25 (d, J = 5,9 Гц,, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 319,9, 320,9.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[[3-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(4-бром-3-хлорфенил)метил]карбамата (3,78 г, 11,79 ммоля) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,38 г, 14,15 ммоля) в ДМА (40,00 мл) и $\rm H_2O$ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли $\rm K_2CO_3$ (3,26 г, 23,58 ммоля) и $\rm Xphos$ -(бифенил-2-амин)палладий($\rm II$)хлорид (0,46 г, 0,59 ммоля).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч.

После завершения смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,35 г, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,29 (s, 1H), 7,20-7,09 (m, 2H), 5,29-5,21 (m, 1H), 5,04-4,92 (m, 1H), 4,92-4,86 (m, 1H), 4,29 (d, J = 5,9 Гц,, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,48 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-H)] = 280,1.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(3-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамат При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[[3-хлор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамата (2,35 г, 8,34 ммоля) в МеОН (30,00 мл, 741,00 ммоля) в атмосфере аргона добавляли PtO_2 (300,00 мг, 1321,10 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 , затем ее гидрировали в атмосфере подаваемого из баллона H_2 (1 атм.) при КТ в течение 1 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×30,00 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,3 г, 97,18%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,29-7,23 (m, 2H), 7,18-7,13 (m, 1H), 4,90-4,79 (m, 1H), 4,26 (d, J=5,9 Гц, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,24 (d, J=6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^2 = 282,1$.

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(3-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамата (2,31 г, 8,14 ммоля) в ДХМ (30 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,76 г, выход 98%) в виде желтого масла. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42-8,33 (m, 3H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,46-7,42(m, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 184,1$.

Стадия 4 - 1-(3-Хлор-4-изопропилфенил)метанамингидрохлорид

Стадия 5 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 1-(3-хлор-4изопропилфенил)метанамингидрохлорида (1,86 г, 8,45 ммоля) и (2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (2,50 г, 10,14 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДМА (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ТЭА (2,56 г, 25,35 ммоля) и ГАТУ (4,18 г, 10,99 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,64 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,28-7,23 (m, 2H), 7,17-7,13 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,48-4,31 (m, 2H), 4,25-4,18 (m, 1H), 3,40-3,35 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,19-1,94 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 6H); $\frac{1}{2} \frac{1}{2} \frac{$

Стадия 6 - (2S)-2-Амино-N-[(3-хлор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (2,58 г, 6,26 ммоля) в ДХМ (30 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,10г, выход 96%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (s, 1H), 8,35-8,30 (m, 3H), 7,48 (s, 1H), 7,43-7,31 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,44-4,17 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,31-3,25 (m, 1H), 2,25-2,17 (m, 2H), 2,01-1,92 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 6H).; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 312,2.

(4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]фенокси)пентанамидгидрохлорид (промежуточный продукт АК)

Стадия 1 - 3-[5-(5-Бромпентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

5

10

15

При перемешивании к раствору 3-[5-(5-гидроксипентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (2,00 г, 5,79 ммоля) и СВг₄ (5,76 г, 17,37 ммоля) в ДХМ (40,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли РРh₃ (3,80 г, 14,48 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 49% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,78 г, выход 75%) в виде светложелтого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (s, 1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,72 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,22 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,01-2,83 (m, 2H), 2,81-2,62 (m, 3H), 2,28-2,12 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 4H), 1,57-1,42 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)] + 408,1, 410,2.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

В сосуд объемом 8 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (212,95 мг, 5 0,19 ммоля), 3-[5-(5-бромпентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1ил]пиперидин-2,6-дион (1,55 г, 3,80 ммоля), трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (2,40 г, 5,69 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения 10 промежуточного продукта С), трис(пропан-2-ил)силан (943,98 мг, 0,005 ммоля) и Na₂CO₃ (1,21 г, 11,39 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 4 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли комплекс 1,2диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (41,71 мг, 0,19 ммоля) и 4,4'-ди-третбутил-2,2'-бипиридин (50,95 мг, 0,19 ммоля). Сосуд с катализатором герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 8 мл ДМЭ. Раствор 15 прекатализатора обрабатывали ультразвуком или перемешивали в течение 5 мин, затем в реакционный сосуд шприцем добавляли 2 мл (0,5 мол.% катализатора, 2,5 мкмоля, 0,005 экв.). Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд 20 герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт в течение 16 ч при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C. Реакцию останавливали путем выдерживания смеси на воздухе и смесь концентрировали 25 в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и 30 получали искомое соединение (579 мг, выход 23%) в виде почти белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,44 (s, 1H), 7,12 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,00-6,79 (m, 4H), 6,79-6,59 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,27-5,15 (m, 2H), 4,09-4,02 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,02-2,81 (m, 2H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,42-2,33 (m,

2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,09-2,04 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 8H), 1,46 (s, 9H), 1,45-1,39 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 670,3$.

Стадия 3 - (4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]фенокси)пентанамидгидрохлорид

5

10

15

20

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]фенокси)бутан-2-ил]карбамата (563,50 мг, 0,84 ммоля) в ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (2,00 мл, 35,04 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (503,2 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,54-8,30 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,24-7-18 (m, 1H), 7,06-6,88 (m, 5H), 6,88-6,81 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,43-4,08 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,99-2,80 (m, 1H), 2,76-2,54 (m, 6H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,03-1,90 (m, 3H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,43-1,19 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 570,3.

трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(пиридин-2-ил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат (промежуточный продукт AL)

Стадия 1 - Бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(пиридин-2-ил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

К раствору (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (400,00 мг, 0,87 ммоля, промежуточный продукт К), (4S)-4амино-4-(пиридин-2-ил)бутанамида (155,33 мг, 0,87 ммоля) в ДМА (5,00 мл) при КТ добавляли ТЭА (350,81 мг, 3,47 ммоля). Затем при КТ добавляли РуВОР (676,54 мг, 1,30 ммоля) и смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; 10 градиентный режим: 25-45% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 33% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (330 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц.)хлороформ-d) δ 8,52 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,75-7,61 (m, 1H), 7,59-7,17 (m, 10H), 7,12 (s, 1H), 5,67 (d, $J = 7.2 \Gamma \mu$, 2H), 5,25-5,19 (m, 2H), 5,13-5,02 (m, 1H), 4,84-4,74 (m, 1H), 4,50-4,33 (m, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,84-3,67 (m, 2H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 1H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,87-1,72 m, 2H), 1,45 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

5

15

20

25

30

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(пиридин-2ил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5ил]карбамат

При перемешивании к раствору бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-(пиридин-2ил)пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3карбоксилата (330,00 мг, 0,53 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Рd/С (100,00 мг, 0,94 ммоля). Полученную смесь 3 раза продували водородом и перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение ночи. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 10-30% В за 20 мин; скорость потока: 55 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 20% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали

искомое соединение (180 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11-8,99 (m, 1H), 8,53-8,47 (m, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (m, 2H), 6,99 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,83-4,73 (m, 1H), 4,72-4,59 (m, 1H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,91-2,82 (m, 1H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,19-1,97 (m, 5H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 489,3$.

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

10 ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновая кислота (промежуточный продукт АМ)

(4S)-4-Амино-5-(3-метансульфонилфенокси)пентанамидгидрохлорид (промежуточный продукт AN)

5

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(3-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамата (5,40 г, 23,25 ммоля, регистрационный № CAS: 133565-42-1) и 3-метансульфонилфенола (2,00 г, 11,61 ммоля) в ТГФ (50,00 мл) в

атмосфере азота при 0°С порциями добавляли PPh₃ (4,57 г, 17,42 ммоля) и ДЭАД (3,03 г, 17,42 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ЭА и получали искомое соединение (1 г, выход 22%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,61-7,53 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 1H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 387,2.

Стадия 2 - (4S)-4-Амино-5-(3-

5

10

15

20

25

метансульфонилфенокси)пентанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(3-метансульфонилфенокси)бутан-2-ил]карбамата (300,00 мг, 0,78 ммоля) в ДХМ (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (2,00 мл, 35,04 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (280 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,67-7,57 (m, 3H), 7,44-7,36 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,62-2,44 (m, 2H), 2,14-2,04 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 287,0.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-6-(5-оксопентил)-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{(4,13)}$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт АО)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5-гидроксипентил)-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат

К смеси dtbbpy (1,86 мг, 0,007 ммоля) и ДМЭ (1,00 мл в атмосфере азота

при КТ) добавляли комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (1,52

5

10

15

20

мг, 0,007 ммоля). Затем смесь продували азотом в течение 10 мин. К смеси трет-бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (500,00 мг, 0,69 ммоля, промежуточный продукт AV) и 5-бромпентан-1-ола (139,08 мг, 0,83 ммоля) в ДМЭ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли трис(триметилсилил)силан (172,53 мг, 0,69 ммоля), Na₂CO₃ (220,61 мг, 2,08 ммоля), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (7,78 мг, 0,007 ммоля) и смесь катализаторов. Конечную реакционную смесь облучали с использованием ультрафиолетовой лампы при КТ в течение 16 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 50 до 70% за 20 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (211 мг, выход 42%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,

хлороформ-d) δ 7,94-7,91 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 1H), 7,66-7,50 (m, 3H), 7,12-7,08 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 5,97-5,93 (m, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,56 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 3,70-3,62 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,59-2,55 (m, 2H), 2,41-2,31 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 3H), 1,71-1,53 (m, 6H), 1,49 (s, 9H), 1,31-1,20 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 728,3$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-6-(5-оксопентил)-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{(4,13)}$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5гидроксипентил)-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (200,00 мг, 0,28 ммоля) в ДХМ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ПДМ (128,20 мг, 0,30 ммоля) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 40 до 55% за 20 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (60 мг, выход 30%) в виде светложелтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,81-9,78 (m, 1H), 7.95-7.85 (m, 2H), 7.55-7.51 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 7.5 \Gamma \mu$, 2H), 5.95-5.93 (m, 1H), 5.74-5.72 (m, 1H), 5.20-5.10 (m, 2H), 4.56 (d, J = 5.9 Γ μ , 2H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 1H), 3,38-3,14 (m, 2H), 3,08-3,04 (m, 3H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,53-2,44 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,16- $2,05 \text{ (m, 2H)}, 1,67-1,60 \text{ (m, 4H)}, 1,59-1,50 \text{ (m, 4H)}, 1,49 \text{ (s, 9H)}: [(M+1)]^{+} = 726,3.$ (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота (промежуточный продукт АР)

Стадия 1 - Бензил-(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-1-(трет-бутокси)-4-карбамоил-1-оксобутан-2-ил]-карбамоил]-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]-диазоцин-3-карбоксилат

5

10

При перемешивании к раствору (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (4,00 г, 8,67 ммоля, промежуточный продукт К) и
гидрохлорида трет-бутилового эфира глутамина (2,28 г, 9,55 ммоля) в ДМА
(40,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли ТЭА (2,63 г, 25,99 ммоля) и
РуВОР (5,41 г, 10,40 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при КТ в
течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при
пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с

обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л муравьиной кислоты); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-70% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220 нм; искомые фракции собирали при 58% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4.8 г. выход 81%) в виде белого твердого вещества: ¹Н ЯМР (400 МГц. ДМСО d_6) δ 8,28 (d, J = 7,2 Γ u, 1H), 7,46-7,27 (m, 5H), 7,24-7,15 (m, 1H), 7,02-6,67 (m, 2H), 5,10 (d, $J = 1.7 \Gamma \mu$, 2H), 4,48-4,23 (m, 2H), 4,23-4,04 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,54 (t, $J = 14.4 \Gamma \mu$, 2H), 3,26-3,06 (m, 2H), 2,17 (g, J = 6.2, 5,0 $\Gamma \mu$, 3H), 2,05-10 $1,62 \text{ (m, 4H)}, 1,48-1,28 \text{ (m, 20H)}; \text{ } \text{ЖX/MC (ИЭР, m/z)}: [(M+H)]^+ = 646,3.$

5

15

20

25

30

Стадия 2 - трет-Бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноат

К раствору бензил-(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-1-(трет-бутокси)-4-карбамоил-1оксобутан-2-ил]карбамоил]-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (4,60 г, 7,12 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (200,00 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (758,08 мг, 10% палладий на активированном угле). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 16 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,7 г, выход 91%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,20 (d, J = 6,4Гц, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,63-4,54 (m, 1H), 4,42-4,25 (m, 2H), 4,13-3,98 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 2,88-2,63 (m, 3H), 2,34-2,06 (m, 3H), 2,06- $1,87 \text{ (m, 1H)}, 1,87-1,64 \text{ (m, 3H)}, 1,40 \text{ (s, 9H)}, 1,37 \text{ (s, 9H)}, 1,35 \text{ (d, } J=8,2 \Gamma \mu, 3H);$ ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 512,2$.

Стадия 3 - трет-Бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил) амино] -6-оксо-3-[2-[(1S,4S)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноат

При перемешивании к раствору трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноата (695,00 мг, 1,36 ммоля) и [(1S,4S)-4-[[1(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]уксусной кислоты (561,68 мг, 1,36 ммоля) в ДМА (8,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (412,38 мг, 4,08 ммоля) и PyBOP (848,30 мг, 1,63 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л муравьиной кислоты); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (950 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (s, 1H), 8,27 (d, $J = 7,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,19 (d, $J = 7,2 \Gamma \mu$, 1H), 7,07-6,89 (m, 2H), 6,91-6,65 (m, 2H), 6,50 (d, J = 6,8 Γ μ , 1H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,4 Γ μ , 1H), 4,40 (q, $J = 8.7, 7.5 \Gamma \mu$, 2H), 4,20-3,86 (m, 2H), 3,77 (t, $J = 13.8 \Gamma \mu$, 2H), 3,61-3,42 (m, 1H), 3,38-3,29 (s, 3H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,99-2,81 (m, 2H), 2,81-2,54 (m, 6H), 2,47-2,24 (m, 2H), 2,16 (q, J = 5,4,3,0 $\Gamma \mu$, 4H), 2,06-1,87 (m, 2H), 1,86-1,56 $(m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,39 (s, 9H), 1,37-1,33 (m, 8H); XX/MC (ИЭР, m/z): [(M+1)]^+$ = 907,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1S,4S)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1S,4S)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноата (3,80 г, 4,19 ммоля) в ДХМ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТФК (4,00 мл, 53,85 ммоля) и смесь перемешивали в течение 4 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении затем разбавляли с помощью ДХМ (10,00 мл). К полученной выше смеси при 0°С по каплям добавляли ТЭА (1,70 г, 16,80 ммоля) и Вос₂О (1,01 г, 4,63 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение еще 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л муравьиной кислоты); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,0 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,55 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,01 (dd, J = 8,9, 4,1 Гц, 2H), 6,93-6,68 (m, 2H), 6,53 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 5,3 Гц, 1H), 4,48-4,30 (m, 3H), 4,26-3,99 (m, 2H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,18-3,02 (m, 1H), 2,90 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 2,81-2,56 (m, 2H), 2,42 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,19 (d, J = 7,9 Гц, 2H), 2,02 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 1,89-1,57 (m, 2H), 1,53-1,29 (m, 12H), 1,07 (d, J = 1,1 Гц, 6H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+Н)]⁺ = 851,4. (4-(Изопропилсульфонил)фенил)метанамин (промежуточный продукт АQ)

HS \longrightarrow CN \longrightarrow NH₂ \longrightarrow NH₃ B MeOH

Стадия 1 - 4-(Изопропилтио) бензонитрил

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси 4-сульфанилбензонитрила (10,00 г, 73,98 ммоля) и 2-бромпропана (27,30 г, 221,93 ммоля) в ДМФ (150,00 мл) при КТ порциями добавляли K_2CO_3 (81,79 г, 591,80 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 60°С в течение 16 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (5:1) и получали искомое соединение (12,7 г, выход 97%) в виде оранжевого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц,

хлороформ-d) δ 7,59-7,51 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,7 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 178,2.

Стадия 2 - 4-(Изопропилсульфонил)бензонитрил

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси 4-(изопропилсульфанил)бензонитрила (5,00 г, 28,21 ммоля) и ТФК (100,00 мл) при 0°С по каплям добавляли H_2O_2 (30% раствор) (100 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1×200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,8 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08-7,97 (m, 2H), 7,95-7,81 (m, 2H), 3,29-3,20 (m, 1H), 1,31 (d, J=6,9 Гц, δ H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $I(M+H)I^+=210$,0.

Стадия 3 - (4-(Изопропилсульфонил)фенил)метанамин

В круглодонной колбе объемом 250 мл к раствору 4-(пропан-2-сульфонил)бензонитрил-(4,80 г, 22,94 ммоля) в 40 мл 7 М раствора NH₃ в МеОН в атмосфере азота добавляли Ni (5 г). Смесь гидрировали при КТ и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода; элюент В: АЦН; градиентный режим: 2-20% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 12% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,28 г, выход 67%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,64 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,47-3,27 (m, 1H), 1,16 (dd, J = 6,8, 1,2 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 214,2.

(2S,11S)-6-Бром-11-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1- азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт AS)

Стадия 1 - Метил-(2S,11S)-6-бром-12-оксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоксилат

5

10

15

20

25

Раствор метил-(2S,11S)-12-оксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1- азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоксилата (10,00 г, 28,07 ммоля) и NBS (7,49 г, 42,10 ммоля) в ДМФ (10,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения раствор очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 33% В - 45% В за 20 мин; детектирование: 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде желтого твердого вещества (7,0 г, выход 57%): ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,90 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 12,7, 2,0 Гц, 2H), 5,16 (dd, J = 11,3, 2,9 Гц, 1H), 4,67-4,41 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,1-3,00 (m, 1H), 2,14-2,11 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М +1)]⁺ = 434,9, 436,9.

Стадия 2 - (2S,11S)-6-Бром-11-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновая кислота

Раствор метил-(2S,11S)-6-бром-12-оксо-11-(2,2,2-трифторацетамидо)-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоксилата (7,5 г, 17,23 ммоля) и водный раствор LiOH (2 M, 51,70 мл, 103,40 ммоля) в ТГФ (50,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. Затем раствор нейтрализовывали до обеспечения рН=10 с помощью НСІ (1 М). К полученному выше раствору при КТ добавляли Вос₂О (4,06 мл, 18,585 ммоля). Полученную смесь дополнительно перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А:

вода (с добавлением 10 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 33% В - 45% В за 20 мин; детектирование: 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение в виде белого твердого вещества (5 г, выход 68%). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,27-7,19 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 4,76 (dd, J = 10,5, 2,1 Гц, 1H), 3,99 (q, J = 6,7 Гц, 1H), 3,29-3,26 (m, 1H), 3,11-2,91 (m, 3H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,39 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1-100)]⁺ = 325,1, 327,1.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт AT)

5

10

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-1-[[(4метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты (612,86 мг, 3,24 ммоля) и ГАТУ (1231,58 мг, 3,24 ммоля) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (819,40 мг, 8,10 ммоля) и порциями добавляли 1-(4-метансульфонилфенил)метанамин (500,00 мг, 2,70 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза:

МеСN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 25 до 45% за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (915 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,93-7,83 (m, 2H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,57-4,53 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,42 (d, J = 7,1 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 357,1.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(4-

5

10

15

20

25

30

метансульфонилфенил)метил]пропанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамата (915,00 мг, 2,57 ммоля) в ТГФ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (731 мг, выход 97%) в виде светложелтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (s, 1H), 8,38 (s, 2H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,62-7,50 (m, 2H), 4,45 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,9 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 257,2. Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-1-[[(4-

метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S,11S)-6-бром-11-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновой кислоты (1274,18 мг, 3,00 ммоля, промежуточный продукт AS) и ГАТУ (1139,21 мг, 3,00 ммоля) в ДМА (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли по каплям ТЭА (757,94 мг, 7,49 ммоля) и порциями добавляли (2S)-2-амино-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пропанамидгидрохлорид (731,00 мг, 2,50 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/л NH4HCO3), градиентный режим: от 45 до 65% за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (1,1586 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57-8,53 (m, 1H), 8,29 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 7,91-7,82 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,29 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,13-5,09 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,33-4,22 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 1H), 3,53-

3,37 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,15-2,93 (m, 2H), 2,14-1,90 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (d, J=7,1 Γ ш, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+=663,1,665,1.$ 3-[5-(6-Бромгексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-

дион (промежуточный продукт AU)

5

10

15

20

Стадия 1 - 3-[5-(6-Гидроксигекс-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (4,00 г, 11,829 ммоля, промежуточный продукт ВІ) и гекс-5-ин-1-ола (3,48 г, 35,49 ммоля) в ТЭА (10,00 мл) и ДМСО (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли СиІ (225,28 мг, 1,183 ммоля) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,37 г, 1,183 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 85°С в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 мМ МК); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 15% В - 45% В за 25 мин; детектирование: 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 30% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3 г, выход 72%) в виде светло-коричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,38 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,43 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,47-2,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,01-2,80

(m, 1H), 2,78-2,56 (m, 2H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,68-1,51 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 356,2.$

Стадия 2 - 3-[5-(6-Гидроксигексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

5

10

15

20

25

30

К раствору 3-[5-(6-гидроксигекс-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (5,00 г) в МеОН (100 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 мас.%, 10,00 г). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и продували несколько раз с помощью H_2 , затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×30 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,72 г) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,28-5,18 (m, 1H), 3,65 (t, J = 6,5 Гц, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,97-2,71 (m, 3H), 2,68-2,64 (m, 2H), 2,27-2,13 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 4H), 1,48-1,33 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 360,2$.

Стадия 3 - 3-[5-(6-Бромгексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору 3-[5-(6-гидроксигексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (4,00 г, 11,13 ммоля) и СВг₄ (7,38 г, 22,26 ммоля) в ДХМ (40,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор PPh₃ (4,38 г, 16,7 ммоля) в ДХМ (40,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение еще 30 мин, затем смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подвергали распределению между водой и ЕtOAc. Органический слой сушили над сульфатом магния, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л НОАс); элюент В: АЦН; градиентный режим: 60-75% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 67% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

(3,5 г, выход 75%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,50 (s, 1H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,39-5,16 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 5H), 3,00-2,73 (m, 3H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,31-2,18 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,57-1,34 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 422,2,424,2.$

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4},13$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт AV)

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси (2S)-2-амино-N-[(4метансульфонилфенил)метил]пентандиамида (1,00 г, 3,19 ммоля) и (2S,11S)-6бром-11-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновой кислоты (1,63 г, 3,83 ммоля, промежуточный продукт АЅ) в ДМА (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (1,33 мл, 9,57 ммоля) и РуВОР (1,99 г, 3,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. За протеканием реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: сферические частицы, С18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза А:вода (0,05% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим (В, %): 5~5%, 6 мин; 25~55%, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254 нм; ВУ=38 мин; и получали искомое соединение (1,6 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (t, $J = 6,1 \Gamma \mu$, 1H), 8,30 (d, $J = 7,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,85 (d, $J = 8,1 \Gamma \mu$, 2H), 7,48 (d, J =

8,0 Γ ц, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, $J = 7.8 \Gamma$ ц, 2H), 7,13 (d, $J = 8.1 \Gamma$ ц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,05 (t, $J = 9.2 \Gamma$ ц, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 720,0,722,2.$

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт AW)

5

10

15

20

25

Стадия 1 - 3,8-Диметил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6- оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3,8-дикарбоксилат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (10,00 г, 29,29 ммоля, промежуточный продукт АF) и ТЭА (5,93 г, 58,58 ммоля) в ДХМ (200 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метилметилдикарбонат (5,85 г, 43,94 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию останавливали водой (200 мл), затем реакционную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×200 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (13 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,60-5,56 (m, 1H), 4,59-4,54 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 4,08-3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,64-3,37 (m, 2H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 1H), 2,15-2,07 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,42 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 400,2.

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3- (метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору 3,8-диметил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3,8-дикарбоксилата (13,00 г) в ТГФ (30 мл) при КТ добавляли LiOH (3,90 г, 162,7 ммоля) и смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 20 до 50% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 38% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (10,3 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,95-5,55 (m, 1H), 4,70-4,64 (m,1H), 4,53-4,49 (m, 1H), 4,25-4,21 (m, 1H), 3,96-3,78 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,63-3,30 (m, 3H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 2H), 2,07-1,66 (m, 3H), 1,42 (s, 9H).

5

10

15

20

5-((Диэтоксифосфорил)дифторметил)бензо[b]тиофен-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт АХ)

Стадия 1 - 5-Бром-1-бензотиофен-2-карбонилх лорид

При перемешивании к раствору 5-бром-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (60 г, 233 ммоля, регистрационный № CAS: 7312-10-9) в ДХМ (2000 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли (COCl)₂ (44,43 г, 350 ммолей) и ДМФ (2 мл, 25,91 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в

течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (50 г, выход 78%).

Стадия 2 - Бензил-5-бром-1-бензотиофен-2-карбоксилат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 5-бром-1-бензотиофен-2-карбонилхлорида (80 г, 290 ммолей) и ТЭА (80,71 мл, 580,7 ммоля) в ДХМ (4000 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли фенилметанол (47,09 г, 435 ммолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакцию при 0°С останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (300 мл) и смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×400 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×500 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/ЭА (10:1) и получали искомое соединение (80 г, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49-8,41 (m, 1H), 8,22-8,15 (m, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,85-7,79 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 5,44-5,33 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 347,5, 349,5.

Стадия 3 - Бензил-5-йод-1-бензотиофен-2-карбоксилат

Герметизированный сосуд объемом 400 мл, снабженный стержнем для магнитной мешалки, заполняли аргоном, затем добавляли бензил-5-бром-1-бензотиофен-2-карбоксилат (10 г, 29 ммолей), CuI (548,48 мг, 2,88 ммоля), NaI (8,59 г, 57,3 ммоля), метил[2-(метиламино)этил]амин (2 мл, 0,576 ммоля) и диоксан (150 мл). Реакционный сосуд еще 3 раза заполняли аргоном, затем смесь перемешивали при 110° С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и реакцию останавливали водным раствором хлорида аммония. Затем реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3), промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (ПЭ:ЭА = 10:1) и получали искомое соединение (9 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) δ 8,58-8,51 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 3H), 5,29-5,21 (m, 2H). ГХ/МС (ИЭР, 2 7): 2 8 (м) 2 8 (м) 2 9 (м) 2

Стадия 4 - Бензил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2карбоксилат

5

10

15

20

25

30

К раствору диэтилбромдифторметилфосфоната (13,48 г, 50,48 ммоля) в ДМФ (30 мл) при 25°C добавляли кадмий (10,01 г, 89,03 ммоля) и смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 25°C в течение 4 ч. Затем непрореагировавший кадмий удаляли путем фильтрования в атмосфере N₂ и фильтрат при КТ обрабатывали с помощью CuCl (5,05 г, 50,99 ммоля) и бензил-5-йод-1-бензотиофен-2-карбоксилатом (10,00 г, 25,37 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 20 ч. После завершения реакцию при КТ останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (500 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (8×300 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-95% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 95% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (9 г., выход 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,21-8,14 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,76-7,70 (m, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,46-7,35 (m, 3H), 5,45-5,39 (m, 2H), 4,30-4,11 (m, 4H), 1,39-1,28 (m, 6H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{H}Y$); $\mathbb{I}(M+H)$]⁺ = 455,2. Стадия 5 - 5-[(Диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2карбоновая кислота

К раствору бензил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (9,00 г, 19,80 ммоля) в МеОН (100 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (716,62 мг, 6,73 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×100 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40

мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-55% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,5 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества (100 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,67 (s, 1H), 8,31-8,20 (m, 3H), 7,64-7,52 (m, 1H), 4,22-4,01 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 365,3.

2-(2,3,4, 5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5карбонилфосфоновая кислота (промежуточный продукт АҮ)

5

10

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-5-бром-1-бензотиофен-2-карбоксилат

К раствору 5-бром-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (25,00 г, 97,24 ммоля) в ДМФ (200 мл) добавляли КДИ (20,34 г, 125,44 ммоля). Раствор перемешивали при 35°С в течение 0,5 ч. Затем к реакционной смеси последовательно добавляли t-ВиОН (32,34 мл, 436,33 ммоля) и ДБУ (17,43 мл, 114,51 ммоля) и раствор перемешивали в течение еще 5 ч. После завершения реакцию останавливали с помощью H₂O и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл×3). Объединенные органические слои трижды промывали рассолом и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования осадок на фильтре концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (19 г, выход 62%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)

 δ 8,05-7,98 (m, 1H), 7,95-7,85 (m, 1H), 7,77-7,64 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 1,64 (s, 9H). ЖΧ/MC (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 313,3, 315,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - 2-(трет-Бутоксикарбонил)-1-бензотиофен-5-карбоновая кислота

В герметизированную пробирку (высокого давления) объемом 400 мл добавляли трет-бутил-5-бром-1-бензотиофен-2-карбоксилат (8,00 г, 25,54 ммоля), $Pd(AcO)_2$ (1,15 г, 5,11 ммоля), PPh_3 (4,02 г, 15,33 ммоля), щавелевую кислоту (10,06 г, 111,8 ммоля), PPh_3 (17,80 мл, 137,7 ммоля), PPh_3 (9,71 мл, 95,07 ммоля) и PPh_3 (100 мл). PPh_3 (17,80 мл, 137,7 ммоля), PPh_3 (100 мл) и PPh_3 (100 мл). PPh_3 (100 мл) и PPh_3 (100 мл) и PPh_3 ммоля) и PPh_3 (100 мл) и PPh_3 ммоля) и PPh_3 ммоля и $PPh_$

Стадия 3 - трет-Бутил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1-бензотиофен-2карбоксилат

При перемешивании к раствору 2-(трет-бутоксикарбонил)-1-бензотиофен-5-карбоновой кислоты (9,00 г, 32,34 ммоля) в СНСІ₃ (100 мл) порциями добавляли PCI₅ (7,41 г, 35,58 ммоля). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин до обеспечения прозрачного раствора. Затем по каплям медленно добавляли P(OEt)₃ (10,75 г, 64,70 ммоля). Затем раствор перемешивали при КТ в течение 4 ч. После завершения реакцию останавливали смесью лед/вода, затем смесь экстрагировали с помощью ДХМ (500 мл×3). Объединенный органический слой промывали рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный искомый продукт в виде светло-желтого масла. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 399,2.

Стадия 4 - 5-[(Диэтоксифосфорил)карбонил]-1-бензотиофен-2-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (15,00 г, 37,65 ммоля) в ДХМ (150 мл) в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли ТФК (75 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 5 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-55% В за 30 мин; скорость потока: 85 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) 10 и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение $(1,5 \, \Gamma, \, \text{выход} \, 12\%)$ в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,34 (s, 1H), 9,08-9,01 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 1H), 8,23-8,19 (m, 1H), 8,03-7,96 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 343.0.$

Стадия 5 - 2,3,4,5,6-Пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1бензотиофен-2-карбоксилат

15

20

25

30

При перемешивании к смеси 5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 2,92 ммоля) и пентафторфенола (0,81 г, 4,38 ммоля) в ДХМ (15 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ДЦК (0,90 г, 4,35 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-85% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 80% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,2 г, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,14-9,08 (m, 1H), 8,52-8,47 (m, 1H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,10-8,03 (m, 1H), 4,40-4,26 (m, 4H), 1,48-1,41 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+Н)]⁺ = 508,9.

Стадия 6 - 2-(2,3,4,5,6-Пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (1,2 г, 2,36 ммоля) в ДХМ (25 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли ТМSI (2,36 г, 11,79 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 10 мин. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в MeCN (5 мл). К раствору добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (2 мл). Полученные твердые вещества собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении и получали искомое соединение (1 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 1 d6) 1 d6 9,11-9,05 (m, 1H), 8,99-8,92 (m, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,38-8,15 (m, 3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 453,5$.

5

10

15

20

25

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(метилкарбамоил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт AZ)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-

(метилкарбамоил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат При перемешивании к раствору трифосгена (69,54 мг, 0,234 ммоля) в ДХМ (10 мл) при КТ по каплям добавляли раствор метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (200 мг, 0,586 ммоля, промежуточный продукт АF) и ТЭА (0,244 мл, 177,8 мг, 1,76 ммоля) в ДХМ (15 мл). К полученной выше смеси при КТ по каплям добавляли метиламин (292,90 мкл, 0,586 ммоля) и ТЭА (177,83 мг, 1,758 ммоля) в ДХМ (15 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 10-40% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 33% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (140 мг, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) 8 7,29-7,25 (m, 1H), 6,73 (s,

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3- (метилкарбамоил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

5

10

15

20

Раствор метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3- (метилкарбамоил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (130 мг, 0,326 ммоля) и LiOH (78,13 мг, 3,26 ммоля) в смеси ТГФ (2 мл)/H₂O (2 мл) перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения смесь подкисляли до рН=4 с помощью НСI (0,5 М.) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (120 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,30 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,00 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,38-4,29 (m, 1H), 4,22-4,09 (m, 2H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,10-3,06 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,89 (d, J = 3,0 Гц, 3H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,12 (s, 2H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,66-1,54 (m, 1H), 1,47 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 385,2.

Дифтор-[2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5-ил]метилфосфоновая кислота (промежуточный продукт ВА)

Стадия 1 - 2,3,4,5,6-Пентафторфенил-5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилат

При перемешивании к смеси 5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,74 ммоля, промежуточный продукт АХ) и пентафторфенола (0,56 г, 3,04 ммоля) в ДХМ (15 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ДЦК (0,85 г, 4,12 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученную смесь суспендировали в гексанах (500 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали гексанами (3×50 мл) и получали искомое соединение (900 мг, выход 62%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 1 до 2 до 3 до 4

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - Дифтор-[2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1бензотиофен-5-ил]метилфосфоновая кислота в виде белого твердого вещества

При перемешивании к раствору 2,3,4,5,6-пентафторфенил-5- [(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-карбоксилата (900 мг, 1,70 ммоля) в ДХМ (15 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли ТМЅІ (1697 мг, 8,49 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 15 мин. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-75% В за 30 мин; скорость потока: 90 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 65% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (600 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,61-8,55 (m, 1H), 8,38-8,31 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H).ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 475,5.

(3-Фтор-4-изопропилфенил)метанамин (промежуточный продукт ВВ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(4-бром-3-фторфенил)метил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору 1-(4-бром-3-фторфенил)метанамина (5,00 г, 24,50 ммоля) и Na_2CO_3 (7,79 г, 73,51 ммоля) в ДХМ (50,00 мл) и H_2O (50,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли Boc_2O (5,88 г, 26,96 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь разбавляли водой (400 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью Π 3/EtOAc (15:1)) и получали искомое соединение (3,98 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,49 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,06 (dd, J = 9,3, 2,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M -H)]- = 302,0, 304,0.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[[3-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил]метил]карбамат При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(4-бром-3-фторфенил)метил]карбамата (3,98 г, 13,09 ммоля) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (2,64 г, 15,70 ммоля) в ДМА (40,00 мл) и H₂O (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли К₂CO₃ (3,62 г, 26,17 ммоля) и X-Phos-(бифенил-2-амин)палладий(П)хлорид (512,15 мг, 0,654 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ и смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-

I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 45-75% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 69% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,68 г, выход 77%) в виде розового твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,33-7,20 (m, 1H), 7,13-6,87 (m, 2H), 5,25-5,22 (m, 2H), 4,31 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-H)] = 264,1.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(3-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамат К раствору трет-бутил-N-[[3-фтор-4-(проп-1-ен-2-

ил)фенил]метил]карбамата (2,68 г, 10,10 ммоля) в МеОН (30,00 мл) в атмосфере азота добавляли PtO_2 (350,00 мг, 1,54 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 , затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25°C в течение 3 ч. После завершения реакции PtO_2 отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×10 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,53 г, выход 94%) в виде бесцветного масла. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,24-7,12 (m, 1H), 7,02-6,88 (m, 2H), 4,26 (d, J=6,0 Гц, 2H), 3,28-3,14 (m, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,24 (d, J=6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^2 = 266,3$.

Стадия 4 - (3-Фтор-4-изопропилфенил)метанамингидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(3-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамата (2,53 г, 9,46 ммоля) в ДХМ (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл,). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O и получали искомое соединение (1,9 г, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (широкий, 3H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 3,98 (t, J = 5,7 Гц, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 168,3$.

(2S)-2-Амино-N-[(3-фтор-4-изопропилфенил)метил]пентандиамид (промежуточный продукт ВС)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору 1-(3-фтор-4-изопропилфенил) метанамингидрохлорида (2,01 г, 9,868 ммоля, промежуточный продукт ВВ) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (2,92 г, 11,84 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) в ДМА (24,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли РуВОР (4,88 г, 12,83 ммоля) и ТЭА (4,12 мл, 3,00 г, 29,60 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3.07 г. выход 79%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц. хлороформ-d) δ 7,37 (s, 1H), 7,22-7,09 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 5.85-5.69 (m, 2H), 4.37 (d, J = 5.4 Γ u, 2H), 4.28-4.16 (m, 1H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2,08-1,91 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,22 (d, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 6H); KX/MC (V = M/Z): $[(M+H)]^+ = 396.3.$

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(3-фтор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-фтор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (3,07 г, 7,76 ммоля) в ДХМ (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (10,00 мл, 175,18 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O и получали искомое соединение (2,5 г, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (s, 1H), 8,44 (широкий, 3H), 7,53 (s, 1H), 7,35-7,19 (m, 1H), 7,14-7,02 (m, 2H), 6,93 (s, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 3,94-3,81 (m, 1H), 3,22-3,07(m, 1H), 2,30-2,16 (m, 2H), 2,07-1,91 (m, 2H), 1,20 (d, J = 6,9 Γ ц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 296,3.

5

10

15

20

(4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)уксусная кислота (промежуточный продукт BD)

Стадия 1 - Метил-2-(4-бромпиперидин-1-ил)ацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-4-бромпиперидин-1-карбоксилата (5,50 г, 20,82 ммоля) в ДХМ (60,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (30,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в АЦН (80,00 мл) и добавляли K_2CO_3 (10,01 г, 72,46 ммоля) и метил-2-бромацетат (3,50 г, 22,88 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 16 ч при КТ. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле (элюировали смесью ПЭ/EtOAc (5:1)) и получали искомое соединение (4,5 г, выход 87%) в виде светло-желтого масла.
¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,27-4,13 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,52-2,39 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H) 2,12-1,99 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 236,1$.

Стадия 2 - метил-2-(4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)ацетат

5

10

15

20

25

30

В сосуд объемом 20 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (15,92 мг, 0,014 ммоля), метил-2-(4-бромпиперидин-1-ил)ацетат (335,00 мг, 1,42 ммоля), трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (508,60 мг, 1,21 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта С), трис(триметилсилил)силан (352,81 мг, 1,42 ммоля), Na₂CO₃ (451,14 мг, 4,26 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 10 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли NiCl₂-глим (3,12 мг, 0,014 ммоля) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'бипиридин (3,81 мг, 0,014 ммоля). Сосуд с катализатором герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 5 мл ДМЭ. Раствор прекатализатора обрабатывали ультразвуком или перемешивали в течение 5 мин, затем его шприцем добавляли в реакционный сосуд. Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Затем реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт в течение 6 ч (при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C). Реакцию останавливали путем выдерживания смеси на воздухе и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 40% В до 60% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 50% В) и получали искомое соединение (300 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,29 (s, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 7,02-3,92 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 1H), 6,44-6,33 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 5,22-5,13 (m, 1H), 4,06 (s,

3H), 3,32 (s, 2H), 3,15-3,05 (m, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,92-1,81 (m, 4H), 1,76-1,60 (m, 2H), 1,48 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2$

Стадия 3 - (4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)уксусная кислота

5

10

15

20

При перемешивании к раствору метил-2-(4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)ацетата (300,00 мг, 0,602 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли LiOH·H₂O (202,23 мг, 4,82 ммоля) в H₂O (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 25% В до 50% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 35% В) и получали искомое соединение (260 мг. выход 89%) в виде бедого твердого вешества. ¹Н ЯМР (300

соединение (260 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,29 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,06-3,88 (m, 3H), 3,82-3,72 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,27-3,15 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,13-1,99 (m, 5H), 1,91-1,75 (m, 1H), 1,46 (s, 9H);ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 484,3$.

6-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексановая кислота (промежуточный продукт ВЕ)

LIOH

TF
$$\Phi$$
 / H₂O

BocHN

O

F

OH

BE

5

10

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фторфенокси)-4карбамоилбутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1гидроксибутан-2-ил]карбамата (10,00 г, 43,05 ммоля, регистрационный № CAS: 133565-42-1) и 3-бром-2-фторфенола (12,33 г, 64,56 ммоля) в ТГФ (100 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли PPh₃ (22,58 г, 86,10 ммоля). К полученной выше смеси при 0°С в течение 30 мин по каплям добавляли ДЭАД (15,00 г, 86,10 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение еще 16 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза А: петролейный эфир, подвижная фаза В: EtOAc; градиентный режим: от 0% В до 100% В за 180 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 100% В) и получали искомое соединение (3,5 г, выход 20%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,18-7,13 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 5.5 \Gamma \mu$, 2H), 3,93-3,90 (m, 1H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,02 (d, $J = 5.8 \Gamma \mu$, 1H), 1,90-1,68 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2$ Стадия 2 - Метил-6-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-

карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гекс-5-иноат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (1,00 г, 2,47 ммоля) и метилгекс-5-иноата (0,93 г, 7,37 ммоля, 77758-51-1) в ДМСО (10 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,29 г, 0,25 ммоля), CuI (0,05 г, 0,25 ммоля) и ТЭА (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 40% В до 60% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 50% В) и получали искомое соединение (960 мг, выход 86%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,11-6,94 (m, 3H), 4,05-4,01 (m, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,72-3,67(m, 3H), 2,57-2,53 (m, 4H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,83-1,81 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 451,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - Метил-6-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексаноат

При перемешивании к раствору метил-6-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гекс-5-иноата (960,00 мг, 2,13 ммоля) в МеОН (15,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли Рd/С (100,00 мг, 0,94 ммоля). Полученную смесь перемешивали при 25°С в атмосфере водорода в течение 2 ч. После завершения осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали с помощью ДХМ (3×30 мл) и получали неочищенный искомый продукт (900 мг, выход 93%). 1 Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,02-6,91 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 2H), 3,92-3,89 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 4H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,37 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 455,3.

Стадия 4 - 6-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексановая кислота

При перемешивании к раствору метил-6-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексаноата (900,00 мг, 1,98 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота при 25° С по каплям

добавляли раствор LiOH (379,34 мг, 15,84 ммоля) в H_2O (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь подкисляли до pH=6 с помощью HCl (1 моль) и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза A: вода (0,1% MK), подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% B до 50% B за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% B) и получали искомое соединение (820 мг, выход 94%) в виде бесцветного масла. 1 H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,02-6,90 (m, 2H), 6,84-6,79 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 2,67-2,64 (m, 2H), 2,39-2,27 (m, 4H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,85-1,82 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 4H), 1,46 (s, 9H), 1,43-1,35 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 441,3.

5

10

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2фторфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BF)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил) фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

При перемешивании к смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (203,87 мг, 0,424 ммоля, регистрационный № САS: 1448189-80-7) и 6-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексановой кислоты (177,80 мг, 0,404 ммоля, промежуточный продукт ВЕ) в ДМА (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли РуВОР (252,05 мг, 0,484 ммоля) и ТЭА (122,53 мг, 1,211 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с

обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (300 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,76 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 4H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,84-6,74 (m, 2H), 6,36-6,27 (m, 2H), 5,75-5,66 (m, 1H), 5,17-5,02 (m, 2H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 1H), 4,09-3,95 (m, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,28-3,17 (m, 4H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 4H), 1,70-1,58 (m, 4H), 1,48 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,39-1,21 (m, 2H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): [(M+H)]⁺ = 867,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (200,00 мг, 0,231 ммоля) в ДХМ (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (1,50 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O и получали искомое соединение (180 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,28 (широкий, 3H), 7,80 (d, $J = 9,2 \Gamma \mu$, 1H), 7,48-7,39 (m, 5H), 7,11-7,04 (m, 2H), 6,99-6,84 (m, 2H), 4,98-4,90 (m, 1H), 4,56-4,37 (m, 2H), 4,34-4,07 (m, 3H), 3,46-3,38 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 4H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,38-2,20 (m, 2H), 2,19-1,86 (m, 2H), 1,86-1,70 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 4H), 1,39 (d, J=6,9 $\Gamma \mu$, 3H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ =$ 767,4.

[1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфонат (промежуточный продукт ВG)

Стадия 1 - 5-Оксотетрагидрофуран-2-карбоновая кислота

5

10

15

20

25

К раствору 2-аминопентандикарбоновой кислоты (210 г, 1,43 моля, регистрационный № CAS: 617-65-2) в H₂O (800 мл) и HCl (12 М, 210 мл) при - 5°C добавляли раствор NaNO₂ (147 г, 2,13 моля) в H₂O (400 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 12 ч. После завершения смесь концентрировали и затем растворяли в ЭА (500 мл) и фильтровали и промывали с помощью ЭА (3×100 мл). Фильтрат и промывочный раствор сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, неочищенное) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,43 (s, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H), 2,67-2,38 (m, 4H).

Стадия 2 - N-[(4-Метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2карбоксамид

К 5-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоте (120 г, 922 ммоля) при 0°С медленно добавляли SOCl₂ (246 г, 2,07 моля). Смесь перемешивали при 85°С в течение 3 ч и затем смесь перемешивали при 15°С в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток при в атмосфере N₂ при 0°С растворяли в сухом ДХМ (1 л). Затем добавляли раствор Et₃N (187 г, 1,84 моля) и 4-метоксибензиламина (101 г, 738 ммолей) в ДХМ (400 мл), затем смесь перемешивали при 15°С в течение 3 ч. После завершения добавляли воду (600 мл) и смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×300 мл). Объединенную органическую фазу промывали 0,5 М раствором НС1 (500 мл), рассолом (500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (138 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 8 7,22-7,20 (d, J =

8,0, 1H), 6,89-6,87 (d, J = 8,0, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,4,36 (m, 2H) 3,81 (s, 3H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 2H), 2,40-2,38 (m, 1H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2$

Стадия 3 - 3-Гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион Раствор N-[(4-метоксифенил)метил]-5-оксотетрагидрофуран-2-карбоксамида (138 г, 553 ммоля) в безводном ТГФ (1500 мл) охлаждали до - 78°С. Затем в атмосфере азота при -78°С по каплям медленно добавляли раствор t-ВиОК (62,7 г, 559 ммолей) в безводном ТГФ (1000 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при -40°С в течение 1 ч. После завершения реакцию останавливали насыщенным водным раствором NH₄Cl (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3×1500 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 1:1) и получали искомое соединение (128 г, выход 92%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,32 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,17-4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 1H), 2,98-2,87 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H), 1,80 (dq, J = 4,8, 13,1 Гц, 1H).

Стадия 4 - [1-[(4-Метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3пиперидил]трифторметансульфонат

5

10

15

20

25

30

К раствору 3-гидрокси-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2, 6-диона (43,0 г, 173 ммоля) и пиридина (27,3 г, 345 ммолей) в ДХМ (500 мл) при 0°С по каплям добавляли трифторметилсульфонилтрифторметансульфонат (73,0 г, 258 ммолей). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при -10°С в течение 1,5 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ:ЭА = 20:1/8:1) и получали искомое соединение (45,0 г, выход 68%) в виде светло-желтого смолообразного вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 6,85-6,82 (m, 2H), 5,32-5,28 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,02-2,97 (m, 1H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,41-2,35 (m, 2H).

5-Бром-3-метил-1Н-бензимидазол-2-он (промежуточный продукт ВН)

Стадия 1 - 5-Бром-N-метил-2-нитроанилин

5

10

15

20

25

4-Бром-2-фтор-1-нитробензол (230 г, 1,05 моля, регистрационный № CAS:321-23-3) добавляли к раствору метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 1,51 л). Смесь перемешивали при 15°C в течение 10 мин. После завершения смесь разбавляли с помощью H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (200 г, выход 83%) в виде желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 1 6) 1 8 8,22 (s, 1H), 7,98 (d, 1 9 9,2 Гц, 1H), 7,16 (d, 1 9 1,6 Гц, 1H), 6,82 (dd, 1 9 8,4, 1,6 Гц, 1H), 2,95 (d, 1 9 4,8 Гц, 3H).

Стадия 2 - 4-Бром-N2-метилбензол-1,2-диамин

К смеси 5-бром-N-метил-2-нитроанилина (200 г, 865 ммолей) в EtOAc (1 л) и H_2O (500 мл) добавляли AcOH (1,00 л). Смесь нагревали до 50° C и затем к реакционной смеси добавляли Fe (174 г, 3,11 моля). Затем реакционную смесь перемешивали при 80° C в течение 6 ч. После завершения смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток разбавляли с помощью H_2O (250 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором $NaHCO_3$ и рассолом (300 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле и получали искомое соединение (130 г, выход 75%) в виде черного масла. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 1 G) 1 B 1 G, 2 G, 3 G,

Стадия 3 - 5-Бром-3-метил-1Н-бензимидазол-2-он

К раствору 4-бром-N2-метилбензол-1,2-диамина (110 г, 547 ммолей) в ${\rm CH_3CN}$ (1,3 л) добавляли КДИ (177 г, 1,09 моля). Смесь перемешивали в атмосфере ${\rm N_2}$ при $80^{\circ}{\rm C}$ в течение 6 ч. После завершения смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли с помощью ${\rm H_2O}$ (1,0 л) и фильтровали. Осадок на

фильтре промывали водой (3×200 мл) и сушили в вакууме и получали искомое соединение (106 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,00 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,13 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 3,27 (s, 3H).

3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион) (промежуточный продукт ВІ)

5

10

15

20

25

Стадия 1 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-дион

К раствору 5-бром-3-метил-1Н-бензимидазол-2-она (4,90 г, 21,6 ммоля, промежуточный продукт BG) в ТГФ (300 мл) при 0°С добавляли t-BuOK (3,63 г, 32,3 ммоля). Смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0-10°C в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси при 0-10°C в течение 30 мин добавляли раствор [1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната $(9,87 \text{ г}, 25,9 \text{ ммоля, промежуточный продукт ВН) в ТГФ (100 мл). Смесь$ перемешивали в атмосфере N₂ при 0-10°C в течение 30 мин. К реакционной смеси при 0-10°C по каплям добавляли дополнительное количество раствора [1-[(4 -метоксифенил)метил]-2,6-диоксо-3-пиперидил]трифторметансульфоната $(2,47 \, \Gamma, 6,47 \, \text{ммоля})$ в ТГФ $(20 \, \text{мл})$. Затем смесь перемешивали в атмосфере N_2 при 0-10°C в течение еще 30 мин. После завершения реакцию останавливали водой (400 мл) и смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (6,70 г, выход 67%) в виде светложелтого твердого вещества. Фильтрат также концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии и получали другую

порцию искомого соединения (1,80 г, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (d, J = 1,6 Гц, 1H), 7,21-7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,55-5,51 (m, 1H), 4,84-4,73 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,04-3,00 (m, 1H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,07-2,05 (m, 1H).

Стадия 2 - 3-(5-Бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)пиперидин-2,6дион

5

10

15

20

25

К смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксобензимидазол-1-ил)-1-[(4-метоксифенил)метил]пиперидин-2,6-диона (8,50 г, 18,6 ммоля) и толуола (50 мл) при комнатной температуре (15°С) добавляли метансульфоновую кислоту (33,8 г, 351 ммоль, 25 мл). Смесь перемешивали при 120°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток выливали в смесь лед/вода (200 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (3×100 мл). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с ЭА (80 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и сушили в вакууме и получали искомое соединение (4,20 г, выход 67%) в виде почти белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,71-2,60 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 1H).

(2S)-2-Амино-N-[(4-изопропилфенил)метил]пентандиамид (промежуточный продукт ВЈ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

При перемешивании к раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутановой кислоты (8,00 г, 32,49 ммоля) и 1-(4изопропилфенил) метанамина (7,27 г, 48,7 ммоля) в ДМА (50,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (13,54 мл, 97,46 ммоля). Затем в атмосфере азота 5 при 0°C добавляли РуВОР (25,36 г, 48,73 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: 10 АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 8 мин, градиентный режим: от 35% В до 55% В за 20 мин; детектирование: 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (11.8 г. выход 96%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц. 15 метанол- d_4) δ 7,23-7,18 (m, 4H), 4,41-4,33 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 1H), 2,97-2,85 (m, 1H), 2,32 (t, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (d, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 6H); $KX/MC (U \ni P, m/z)$: $[(M+1)]^+ = 378.3$. Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(4-

изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид

20

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (11,80 г, 31,26 ммоля) в ДХМ (100,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (40,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали с Et_2O . Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали искомое соединение (13,0 г) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,28 (широкий, 3H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 4H), 6,92 (s, 1H), 4,39-4,18 (m, 2H), 3,80 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,19 (dd, J = 9,1, 6,1 Гц, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,18 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 278,3$.

(1S,4S)-4-[2-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновая кислота (промежуточный продукт ВК)

Стадия 1 - Метил-(1S,4S)-4-(гидроксиметил)циклогексан-1-карбоксилат При перемешивании к раствору (1s,4s)-4-(метоксикарбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (110,00 г, 590 ммолей) в ТГФ(1000 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли раствор 10 М ВН₃-Ме₂S (118,15 мл, 1181 ммоль). Полученный раствор перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°С останавливали с помощью МеОН (400 мл). Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/ЕtOAc (5:1) и получали искомое соединение (94 г, выход 92%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,68 (s,

5

10

3H), 3,50 (d, $J = 6,4 \Gamma \mu$, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 2H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,35-1,24 (m, 2H).

Стадия 2 - Метил-(1S,4S)-4-[[(трет-

5

10

15

20

25

30

Бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексан-1-карбоксилат

При перемешивании к раствору метил-(1s,4s)-4- (гидроксиметил)циклогексан-1-карбоксилата (94,00 г, 545 ммолей) и имидазола (55,73 г, 81 ммоль) в ДМФ (1500,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли ТВDPS-CI (ТВDPS = трет-бутилдифенилсилил, 225,03 г, 819 ммолей, 1,50 экв.). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения полученную смесь разбавляли водой (1000 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (8×300 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (30:1) и получали искомое соединение (210г, выход 94%) в виде светло-желтого масла; 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,72-7,64 (m, 4H), 7,49-7,36 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,53 (d, J = 6,4 Гц, 2H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,74-1,51 (m, 4H), 1,42-1,27 (m, 2H),

Стадия 3 - [(1S,4S)-4-[[(трет-

1,07 (s, 9H).

Бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексил]метанол

При перемешивании к раствору метил-(1s,4s)-4-[[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексан-1-карбоксилата (210 г, 511 ммолей) в ТГФ (2000 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли LiAlH₄ (409,13 мл, 1022 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при температуре, равной от 0°С до КТ, в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°С останавливали смесью вода/лед (600 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×300 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (10:1) и получали искомое соединение (190 г, выход 97%) в виде светло-желтого масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,74-7,66 (m, 4H), 7,50-

7,36 (m, 6H), 3,58-3,54 (m, 4H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 5H), 1,43-1,27 (m, 3H), 1,08 (s, 9H).

Стадия 4 - (1S,4S)-4-[[(трет-Бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексан-1-карбальдегид

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору [(1s,4s)-4-[[(третбутилдифенилсилил) окси] метил] циклогексил] метанола (190,00 г, 497 ммолей) в ДХМ (2500 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЕМРО (7,76 г, 49,7 ммоля) и БАЙБ (бис(ацетокси) йодбензол, 319,89 г, 993 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакцию при 0°С останавливали водным раствором $Na_2O_3S_2$ (300 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×500 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/ЕtOAc (5:1) и получали искомое соединение (144 г, содержало ~2% транс-изомера, выход 76%) в виде светло-желтого масла. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,72-7,64 (m, 4H), 7,49-7,34 (m, 6 H), 3,47 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 2H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,66-1,58 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Стадия 5 - трет-Бутил[(4-этенилциклогексил)метокси]дифенилсилан При перемешивании к раствору метилтрифенилфосфонийбромида (202,74 г, 567 ммолей) в ТГФ (1400 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли t-ВиОК (472,93 мл, 472,93 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 30 мин. Затем к смеси в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли 4-[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексан-1-карбальдегид (144 г, 378 ммолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакцию при КТ останавливали водой (500 мл) и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3×800 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ и получали искомое соединение (124 г, содержал ~2% транс-изомера, выход 87%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,75-7,66 (m, 4H), 7,51-7,35 (m, 6H), 5,94-5,83 m 1H),

5,08-4,93 (m, 2H), 3,58 (d, J = 6,8 ΓII , 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 1,78-1,74 (m, 1H), 1,62-1,42 (m, 8H), 1,09 (s, 9H).

Стадия 6 - 3-[5-[(Е)-2-(4-[[(трет-

5

10

15

20

25

30

Бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексил)этенил]-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к смеси димера 9-борабицикло[3.3.1]нонана (40,81 г, 334,4 ммоля) и диоксана (180,00 мл) в атмосфере аргона при КТ по каплям добавляли трет-бутил[(4-этенилциклогексил)метокси]дифенилсилан (116,89 г, 308,73 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере аргона при 50°C в течение 1 ч .При перемешивании к смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (87,00 г, 257,3 ммоля, промежуточный продукт BI), Pd(dtbpf)Cl₂ (8,38 г, 12,9 ммоля) в TPGS-750-М (290 мл) в атмосфере аргона при 50°C порциями добавляли ТЭА (78,10 г, 771,8 ммоля) и раствор 9-ББН (9-борабицикло[3.3.1]нонан). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение еще 3 ч. После завершения реакцию при КТ останавливали водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×1000 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом и сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ДХМ/ЭА (от 10:1 до 1:1) и получали искомое соединение (89,6 г, содержало \sim 2% транс-изомера, выход 55%) в виде светлокоричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,49 (s, 1H), 7,71-7,68 (m, 4H), 7,47-7,39 (m, 6H), 6,93-6,83 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 1H), 5,25 (dd, $J = 12.6, 5.3 \Gamma II, 1H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.81-2.61$ (m, 3H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 8H),

Стадия 7 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-[2-[(1s,4s)-4-

(гидроксиметил)циклогексил]этил]-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-[2-[(1s,4s)-4-[[(трет-бутилдифенилсилил)окси]метил]циклогексил]этил]-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (90,00 г, 141,0 ммоля) в ТГФ (900 мл) на воздухе при 0°С по каплям добавляли ТБАФ (282,18 мл, 282,18 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ДХМ/ЭА (от 10:1 до 1:2), и получали искомое соединение (45 г, содержало ~2% трансизомера, выход 80%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,98 (s, 1H), 6,90-6,82 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 12,7,5,3 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,77-2,59 (m, 3H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,69-1,65 (m, 1H), 1,63-1,48 (m, 8H), 1,47-1,37 (m, 4H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 400,2$.

5

10

15

20

25

Стадия 8 - (1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил] этил] циклогексан-1-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору 3-(5-[2-[4-(гидроксиметил)циклогексил]этил]-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (46,00 г, 115,15 ммоля) в АЦН (500 мл) и Н₂О (50 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли БАЙБ (185,44 г, 575,73 ммоля) и ТЕМРО (3,60 г, 23,03 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирание с Et₂O (3×300 мл). Неочищенный продукт при 80°C перекристаллизовали из смеси ДМСО/вода (1:1, 300 мл) и промывали смесью ДМСО/вода (1:5, 3×100 мл) и получали искомое соединение (35 г, выход 74%) в виде розового твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,05 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,47-2,44-2,40 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 2H), 1,62-1,57 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 4H), 1,40-1,32 (m, 1H), 1,25-1,17 (m, 2H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)] = 414,2.

трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат (промежуточный продукт BL)

Стадия 1 - Бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (3,00 г, 6,50 ммоля, промежуточный продукт K) и (2S)-2амино-N-[(4-изопропилфенил)метил]пентандиамида (1,98 г, 7,15 ммоля, промежуточный продукт ВЈ) в ДМА (25 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (4,52 мл, 32,50 ммоля) и РуВОР (4,06 г, 7,80 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л МК); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 35% В - 65% В за 30 мин; детектирование: 220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 57% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,8 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,32-8,27 (m, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,44-7,26 (m, 5H), 7,20-7,13 (m, 5H), $6,93 \text{ (d, J} = 7,7 \Gamma \mu, 1H)$, 6,85-6,67 (m, 1H), 5,17-5,01 (m, 2H), 4,47-64,30 (m, 2H), 4,29-4,09 (m, 4H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,22-306 (m,

1H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,21-2,10 (m, 3H), 2,03-1,85 (m, 2H), 1,85-1,58 (m,6H), 1,38 (s, 9H), 1,19-1,13 (m, 6H). $\frac{1}{2}$ \frac

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

К раствору бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6оксооктагидропирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (8,40 г, 11,65 ммоля) в ТГФ (120 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 мас.%, 1,24 г, 1,17 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью Н2. Затем смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона Н2 (~1 атм.) при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакции Рd/С отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×10 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,6 г, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,94 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,20-7,13 (m, 4H), 6,81-6,67 (m, 2H), 4,76-4,60 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 2H), 4,30-4,09 (m, 3H), 3,22-3,15 (m, 1H), 2,92-2,68 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,09-1,96 (m, 4H), 1,95-1,81 (m, 2H), 1,81-1,63 (m, 4H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,23-1,15 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}=587,4.$

(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4метилпентаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт ВМ) (регистрационный № CAS: 64205-66-9)

25

5

10

15

20

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BN)

Стадия 1 - Метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пент-4-иноат

5

10

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (600,00 мг, 1,48 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта Q) и метилпент-4-иноата (498,02 мг, 4,44 ммоля) в ДМСО (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (2,68 мл, 26,44 ммоля) и порциями добавляли СиI (28,20 мг, 0,148 ммоля) и Рd(PPh₃)₄ (171,08 мг, 0,148 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с

обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 40 до 60% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (543 мг, выход 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,26 (s, 1H), 7,18 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,07 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 2H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,65-2,61 (m, 2H), 2,12 (q, J = 7,1 Гц, 2H), 1,87-1,73 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 437,3.

Стадия 2 - Метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентаноат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пент-4-иноата (543,00 мг, 1,244 ммоля) в МеОН (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PtO_2 (28,25 мг, 0,124 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (511 мг, выход 93%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) 6 6, 7 7,25 (4 6, 7 7,25 (4 7,27, 7 7,37,4 ($^$

Стадия 3 - 5-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентановая кислота

При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентаноата (511,00 мг, 1,16 ммоля) в ТГФ (15,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор LiOH (277,80 мг, 11,60 ммоля) в H₂O (15,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли до рН=4 концентрированной НС1. Затем полученную смесь экстрагировали с помощью СH₂Cl₂ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

(429 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,96 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,59 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 2,23 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,91-1,73 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 5H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 427,3$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси 5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентановой кислоты (429,00 мг, 1,01 ммоля) и ГАТУ (458,97 мг, 1,207 ммоля) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (0,42 мл, 4,2 ммоля) и порциями добавляли (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (580,66 мг, 1,207 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH₄HCO₃), градиентный режим: от 40 до 60% за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (763 мг, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,99 (d, $J = 2.2 \Gamma \mu$, 1H), 8,38 (d, $J = 7.8 \Gamma \mu$, 1H), 7,82 (d, $J = 9.2 \Gamma \mu$, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2, 2,0 Γ μ , 2H), 7,39 (dd, J = 8,3, 1,9 Γ μ , 2H), 7,27 (s, 1H), 7,06- $6.94 \text{ (m, 2H)}, 6.83 \text{ (td, J} = 9.3, 8.7, 5.7 \Gamma \text{ L}, 2\text{H)}, 6.74 \text{ (s, 1H)}, 5.10 \text{ (s, 1H)}, 4.93 \text{ (p, J)}$ = 7.3 Γ u, 1H), 4.52 (d, J = 9.2 Γ u, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.29 (s, 1H), 3.91 (d, J = $6.0 \Gamma \mu$, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.61 (s, 1H), $2.58 (d, J = 7.5 \Gamma \mu$, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31-2,27 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 3H), 2,03-1,99 (m, 1H), 1,83-1,79 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 853,7$.

Стадия 5 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (300,00 мг, 0,352 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (271 мг) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,30 (s, 2H), 7,83 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 6,98-6,86 (m, 1H), 4,92 (p, J = 7,5 Гц, 1H), 4,51 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 5H), 2,61 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,25 (m, 2H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,93-1,89 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,63-1,58 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,49-1,43 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,93 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 753,6.

(S)-2-Амино-N1-(4-(метилсульфонил)бензил)пентандиамид (промежуточный продукт ВО)

5

10

15

20

25

Стадия 1 - трет-Бутил-(S)-(5-амино-1-((4-(метилсульфонил)бензил)амино)- 1,5-диоксопентан-2-ил)карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (1,00 г, 4,06 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) и 1-(4-метансульфонилфенил)метанамина (902,64 мг, 4,87 ммоля) в ДМА (15 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (1,23 г, 12,18 ммоля) и РуВОР (3,17 г, 6,09 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: сферические частицы, С18, 20~40 мкм, 120 г; подвижная фаза А:вода (0,05% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 45 мл/мин; градиентный режим (В, %): 5~5%, 4 мин; 15~45%, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254

нм; ВУ=20 мин; и получали искомое соединение (1,6 г, выход 95%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 д, 5 8,48 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,51 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 2H),1,92-1,82 (m, 1H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 414,1$.

Стадия 2 - (S)-2-Амино-N1-(4-(метилсульфонил)бензил)пентандиамидгидрохлорид

5

10

15

20

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (1,60 г, 3,87 ммоля) в ДХМ (20 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл, 20 ммолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,4 г, неочищенное, количественный выход) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,35 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,43 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,52-4,37 (m, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,07-1,92 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 314,1.

трет-Бутил-((3S,6S)-6-(((S)-5-амино-1-((4-(метилсульфонил)бензил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-9-бром-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино<math>[3,2,1]индол-3-ил)карбамат (промежуточный продукт ВР)

При перемешивании к смеси (2S)-2-амино-N-[(4-25 метансульфонилфенил)метил]пентандиамида (1,00 г, 3,19 ммоля, промежуточный продукт ВО) и (2S,11S)-6-бром-11-[(третбутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6,4.1,0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-

триен-2-карбоновой кислоты (1,63 г, 3,83 ммоля, промежуточный продукт AS) в ДМА (15 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (0,97 г, 9,57 ммоля) и РуВОР (1,99 г, 3,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20~40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (0,05% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим (В%): 5~5%, 6 мин; 25~55%, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254 нм; ВУ=38 мин) и получали искомое соединение (1,6 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,48 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,16-5,08 (m, 1H), 4,45-4,29 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 1H), 4,05 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,49-3,38 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 3,01-2,93 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 1H), 2,00-1,72 (m, 2H), 1,39 (s, 9H);ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)] $^+$ = 720,0, 722,2.

5

10

15

20

25

(S)-4-(3-((5-Амино-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-оксопентил)окси)-2-хлор-5-метилфенил)бутановая кислота (промежуточный продукт BQ)

Стадия 1 - трет-Бутил-(S)-(5-амино-1-(3-бром-2-хлор-5-метилфенокси)-5оксопентан-2-ил)карбамат

При перемешивании к смеси 3-бром-2-хлор-5-метилфенола (2,83 г, 12,79 ммоля) и PPh₃ (3,66 г, 13,95 ммоля) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ДЭАД (2,43 г, 13,95 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°С в течение 20 мин. К полученной выше смеси добавляли трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамат (2,70

г, 11,62 ммоля, регистрационный № CAS: 133565-42-1) при КТ. Полученную смесь перемешивали ч при КТ в течение еще 4. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (50~100%) и получали искомое соединение (1,4 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,09 (d, J = 1,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,08-4,01 (m, 3H), 2,37 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 435,0,437,0$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - Метил-(S)-4-(3-((5-амино-2-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-5оксопентил)окси)-2-хлор-5-метилфенил)бутаноат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлор-5-метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (600,00 мг, 1,38 ммоля) и метил-4-бромбутаноата (299,13 мг, 1,65 ммоля) в ДМЭ (10 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли трис(триметилсилил)силан (342,40 мг, 1,38 ммоля), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (15,45 мг, 0,014 ммоля) и Na_2CO_3 (437,83 мг, 4,13 ммоля). К полученной выше смеси в атмосфере азота при КТ добавляли 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутилпиридин-2-ил)пиридин (3,70 мг, 0,014 ммоля) и комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (3,03 мг, 0,014 ммоля).

Полученную смесь перемешивали в течение еще 5 ч при облучении при 450 нм для протекания фотохимической реакции окисления-восстановления. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (260 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) 8 6,70-6,68 (m, 1H), 6,60-6,58 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,16 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,06-4,03 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,74 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 2,37 (t, J = 7,3 Гц, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,02 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,47 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 457,2.

Стадия 3 - (S)-4-(3-((5-Амино-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5оксопентил)окси)-2-хлор-5-метилфенил)бутановая кислота

При перемешивании к смеси метил-4-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутаноата (260,00 мг, 0,569 ммоля) в ТГФ (3,00 мл) при КТ добавляли LiOH·H₂O (238,77 M)мг, 5,69 ммоля) и H_2O (3,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе 5 при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-І, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и 10 концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (240 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,90-6,65 (m, 3H), 3,91 (d, J = 6,1 Γ ц, 2H), 3.85-3.65 (m, 1H), 2.66 (dd, J = 8.7, 6.6 $\Gamma \mu$, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (d, J = 7.3 $\Gamma \mu$, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,92-1,70 (m, 4H), 1,69-1,56 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС $(\text{M} \ni P, m/z): [(M+H)]^+ = 443.1.$ 15

(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-Xлор-3-(((S)-2,5-диамино-5-оксопентил)окси)-5-метилфенил)бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил)-4-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BR)

Стадия 1 - трет-Бутил-((S)-5-амино-1-(2-хлор-3-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-гидрокси-2-(((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)карбамоил)пирролидин-1-ил)-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил)амино)-4-оксобутил)-5-метилфенокси)-5-оксопентан-2-ил)карбамат

BR

5

10

При перемешивании к смеси 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-метилфенил]бутановой кислоты (240,00 мг, 0,542 ммоля, промежуточный продукт BQ) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (312,78 мг, 0,650 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (5,00 мл) на воздухе при КТ добавляли РуВОР (422,95 мг, 0,813 ммоля) и ТЭА (164,48 мг, 1,626 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения

остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 47% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (340 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,88 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,42 (q, J = 8,4 Гц, 4H), 7,28 (s, 1H), 6,87-6,67 (m, 4H), 5,11 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,98-4,88 (m, 1H), 4,55 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,91 (d, J = 6,1 Гц, 2H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,63 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 2,63 (t, J = 7,6 Гц, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,93-1,68 (m, 4H), 1,66-1,55 (m, 1H), 1,40-1,37 (m, 12H), 0,96 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 869,4.

5

10

15

Стадия 2 - (2S,4R)-1-((S)-2-(4-(2-Xлор-3-(((S)-2,5-)-)-диамино-5-оксопентил)окси)-5-метилфенил)бутанамидо)-3,3-)-диметилбутаноил)-4-)-гидрокси-N-((S)-1-(4-(4-метилтиазол-5-ил)фенил)этил)пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-20 ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (340,00 мг, 0,391 ммоля) в ДХМ (5,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при 25 пониженном давлении и получали искомое соединение (300 мг, неочищенное, выход 100%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (d, $J = 1.6 \Gamma \mu$, 1H), 8,46-8,32 (m, 4H), 7,89 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,39 (d, $J = 8,4 \Gamma \mu$, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,89 (d, $J = 1,9 \Gamma \mu$, 1H), 6,78 (d, J = 1,8 Γ_{U} , 1H), 4,95-4,88 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Γ_{U} , 1H), 4,42 (t, J = 8,0 Γ_{U} , 1H), 4,30- $4,26 \text{ (m, 1H)}, 4,24-4,20 \text{ (m, 1H)}, 4,13 \text{ (dd, J} = 10,5, 5,7 \Gamma \text{ц, 1H)}, 3,62-3,61 \text{ (m, 2H)},$ 30 3,57 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,83-1,73 (m, 3H), 1,38 (d, J=7,0 $\Gamma \mu$, 3H), 0,95 (s, 9H); XX/MC $(\text{M} \ni \text{P}, \text{m/z}): [(\text{M} + \text{H})]^+ = 769, 0.$

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2,5дифторфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт BS)

Стадия 1 - 3-Бром-2,5-дифторфенол

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору 1,3-дибром-2,5-дифторбензола (15,00 г, 55,170 ммоля) и ПБП (производное бензопорфирина) 14,01 г, 55,17 ммоля) в 1,4диоксане в атмосфере азота при КТ порциями добавляли КОАс (10,83 г, 110,34 ммоля) и $Pd(dppf)Cl_2$ (2,02 г, 2,76 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 2 ч. После завершения смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (2×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в MeOH (150 мл) и при 0° С добавляли H_2O_2 (30% раствор, 15,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (10:1,) и получали желтое масло. Затем масло очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-70% В за 25 мин; скорость потока: 85 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 59% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2 г, выход 17%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,87 (s, 1H), 7,09-7,02 (m, 1H), 6,85-6,79 (m, 1H).

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2,5-дифторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору 3-бром-2,5-дифторфенола (1,50 г, 7,177 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли PPh₃ (2,82 г, 10,77 ммоля). Затем к смеси в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ДЭАД (1,87 г, 10,77 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 15 мин. Затем добавляли трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил карбамат (3,33 г, 14,36 ммоля) и смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза А: петролейный эфир, подвижная фаза В: EtOAc; градиентный режим: от 50% В до 100% В за 30 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 100% В) и получали искомое соединение (530 мг, выход 18%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,32-7,23 (m, 1H), 7,03-6,92 (m, 1H), 6,90-6,81 (m, 1H), 6,78-6,63 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,61-1,55 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/MC (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 423,1,425,2.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - Метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутаноат

В атмосфере азота при КТ готовили смесь dtbbpy (3,17 мг, 0,012 ммоля) и комплекса 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (2,60 мг, 0,012 ммоля) в ДМЭ. Затем, при перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2,5дифторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (500,00 мг, 1,181 ммоля) и метил-4-бромбутаноата (855,41 мг, 4,73 ммоля) в ДМЭ (5,00 мл) добавляли трис(триметилсилил)силан (293,75 мг, 1,181 ммоля) и Na₂CO₃ (375,62 мг, 3,54 ммоля), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (13,25 мг, 0,012 ммоля) и затем в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли смесь dtbbpy/никель. Реакционную смесь облучали с помощью ультрафиолетовой лампы при КТ в течение 20 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (280 мг, выход 53%) в виде бесцветного масла. 1 Н ЯМР (300 МГц,

ДМСО- d_6) δ 7,29-7,25 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,78-6,65 (m, 2H), 3,98-3,83 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,32-2,27 (m, 4H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,52-1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 445,2$.

Стадия 4 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутановая кислота

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору метил-4-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутаноата (280,00 мг, 0,630 ммоля) в ТГФ (3,00 мл) на воздухе при КТ добавляли LiOH (150,86 мг, 6,300 ммоля) в H_2O (3,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-60% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (250 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц,ДМСО- d_6) δ 7,29-7,24 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,78-6,72 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 5,81-5,75 (m, 3H), 3,99-3,92 (m, 2H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,22-2,17 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,77-1,69 (m, 3H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z}): [(\text{M}+1)]^+ = 431.2.$

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВТ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2,5-дифтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

При перемешивании к раствору 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутановой кислоты (250,00 мг, 0,581 ммоля, промежуточный продукт ВS) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (335,27 мг, 0,697 ммоля, регистрационный № САS: 1448189-80-7) в ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (0,323 мл, 2,323 ммоля) и ГАТУ (287,08 мг, 0,755 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л

NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-70% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (390 мг, выход 78%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,05-8,99 (m, 1H), 8,44-8,35 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 4H), 7,31-7,26 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 1H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,79-6,73 (m, 1H), 6,72-6,67 (m, 1H), 5,81-5,76 (m, 1H), 5,16-5,10 (m, 1H), 5,02-4,88 (m, 1H), 4,58-4,51 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,47-2,41 (m, 3H), 2,28-2,25 (m, 3H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 5H), 1,39 (s, 9H), 0,96 (s, 9H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 857,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Аамино-4-карбамоилбутокси]-2,5-дифторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2,5-дифтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (390,00 мг, 0,455 ммоля) в 1,4-диоксане (4,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (4,00 мл, 131,65 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (360 мг, неочищенное, выход 100%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,40-8,36 (m, 4H), 7,95-7,88 (m, 1H), 7,51-7,44 (m, 3H), 7,46-7,37 (m, 2H), 7,12-7,04 (m, 2H), 6,81-6,75 (m, 1H), 5,41-5,33 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,49-2,41 (m, 4H), 2,31-2,29 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 3H), 1,39-1,32 (m, 3H), 0,96 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+1)]⁺ = 757,3.

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт BU)

$$HO + Br$$
 OH_2 $OH_$

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фтор-5-метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамата (5,00 г, 21,53 ммоля) и 3-бром-2-фтор-5-метилфенола (4,85 г, 23,68 ммоля) в ТГФ (40,00 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли PPh₃ (6,78 г, 25,83 ммоля) и по каплям добавляли ДЭАД (4,50 г, 25,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (1:5) и получали искомое соединение (3,05 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,28 (s, 1H), 7,05 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 6,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,76 (s, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 417,0, 419,0.

Стадия 2 - Метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутаноат

Смесь dtbbpy (6,40 мг, 0,024 ммоля) и ДМЭ (5,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли к комплексу 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (5,24 мг, 0,024 ммоля). Затем при перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фтор-5-метилфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (1,00 г, 2,39 ммоля) и метил-4-бромбутаноата (1079,38 мг, 5,96 ммоля, регистрационный № САS: 4897-84-1) в ДМЭ (5,00 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли трис(триметилсилил)силан (593,05 мг, 2,39 ммоля) и Na₂CO₃ (758,34

мг, 7,16 ммоля), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (26,76 мг, 0,024 ммоля) и смесь, содержащую катализатор на основе никеля. Конечную реакционную смесь облучали с помощью ультрафиолетовой лампы при 25°C в течение 20 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 21-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 254 нм; искомые фракции собирали при 47% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (817 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,27 (s, 1H), 6,87-6,79 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 3H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 441,2.

Стадия 3 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-4-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутаноата (817,00 мг, 1,86 ммоля) в ТГФ (15,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли LiOH (444,15 мг, 18,55 ммоля) в H_2O (15,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 3 ч. После завершения смесь подкисляли до pH=4 концентрированной HC1. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (779,2 мг, 99%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) 4 6 (2, 3+1), 7,27 (s, 1H), 6,83 (t, 4 7 (г, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,64-6,58 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,78-3,67 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,13-2,09 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,61-1,57 (m, 1H), 1,50-1,46 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 4 6 (M+1)] 4 7 = 427,1. (2S,4R)-1- 4 6 (2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-

метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-

метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт BV)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (783,96 мг, 1,63 ммоля) и 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутановой кислоты (579,20 мг, 1,36 ммоля, промежуточный продукт ВU) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ГАТУ (619,66 мг, 1,63 ммоля) и по каплям добавляли ТЭА (0,566 мл, 4,074 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью

10

15

флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-70% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220 нм; искомые фракции собирали при 60% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (754 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,28-7,24 (m, 1H), 6,82 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,62-6,57 (m, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,89 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34-2,26 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,21-2,04 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,38-1,32 (m, 3H), 1,29-1,23 (m, 1H), 0,95 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 853,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пропил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (754,00 мг, 0,88 ммоля) в ТГФ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (695 мг, неочищенное, выход 100%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 M Γ II, ДMCO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,88 (d, J $= 9.1 \Gamma \mu$, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 6.99-6.86 (m, 2H), 6.73-6.62 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 1H), 4.54 (d, J = 8.9 Γ u, 1H), 4.44 (t, J = 8.2 Γ u, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.27-4.274,17 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,50-3,32 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 3H), 2,38-2,30 (m, 3H), 2,29-2,24 (m, 4H), 2,12-1,98 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 4H), 1,39 (d, J = 6,9 $\Gamma \mu$, 3H), 1,31-1,22 (m, 1H), 0,96 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1$ $(\text{M} \ni \text{P}, \text{m/z}): [(\text{M}+1)]^+ = 753.3.$

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5фторфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт BW)

Стадия 1 - 3-Бром-2-хлор-5-фторфенол

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору 1,3-дибром-2-хлор-5-фторбензола (15,00 г, 52,022 ммоля) и ПБП (13,21 г, 52,02 ммоля) в диоксане (150,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли КОАс (10,21 г, 104,04 ммоля) и Pd(dppf)Cl₂ (1,90 г, 2,60 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 90° С в течение 2 ч. После завершения полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×30 мл). Затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем к смеси порциями добавляли МеОН (150,00 мл) и H_2O_2 (15,00 мл), затем полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью Π 3/EtOAc (5:1) и получали искомое соединение (1,28 г, выход 11%) в виде желтого масла. 1 H ЯМР (300 М Γ ц, ДМСО- $^{\circ}$ до 11,20 (s, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,8-6,72 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЗР, m/z): $[(M+1)]^+ = 225,1$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлор-5-фторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору 3-бром-2-хлор-5-фторфенола (2,52 г, 11,19 ммоля) в ТГФ (30,00 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли PPh₃ (4,40 г, 16,79 ммоля). К полученной выше смеси по каплям добавляли ДЭАД (2,92 г, 16,79 ммоля). Реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 15 мин. К полученной выше смеси при КТ порциями добавляли трет-бутил-N-[(2S)-

4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамат (2,60 г, 11,19 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью $EtOAc~(3\times50~\text{мл})$. Объединенные органические слои промывали рассолом (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Затем неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием следующих условий: подвижная фаза А: ПЭ, подвижная фаза В: ЭА; градиентный режим: от 50% В до 100% В за 30 мин, 254 нм. фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 78% В; и получали трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлор-5-фторфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (800 мг, 16,25%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,60-7,50 (m, 1H), 7,36-7,23 (m, 2H), 6,90-6,73 (m, 2H), 4,12-3,92 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 2,26-2,07 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 439,0,441,0$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - Метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутаноат

К смеси dtbbpy (3,05 мг, 0,011 ммоля) и ДХМ (2,5 мл) при 25°C в атмосфере азота добавляли комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (2,50 мг, 0,011 ммоля). Затем к смеси в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлор-5-фторфенокси)-4карбамоилбутан-2-ил]карбамат (500,00 мг, 1,14 ммоля) и метил-4-бромбутаноат (823,40 мг, 4,55 ммоля) в ДХМ (2,50 мл) трис(триметилсилил)силан (282,76 мг, 1,14 ммоля), Na₂CO₃ (361,56 мг, 3,41 ммоля), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (12,76 мг, 0,011 ммоля) и раствор катализатора на основе никеля. Конечную реакционную смесь облучали с помощью ультрафиолетовой лампы при 25°C в течение 16 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 50-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (170 мг, выход 32%) в виде черного твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,28 (s, 1H), 6,99-6,90 (m,

1H), 6,89-6,69 (m, 3H), 4,05-3,89 (m, 2H), 3,84-3,71 (m, 1H), 3,36-3,59 (m, 1H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,41-2,26 (m,3H), 2,24-2,08 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,70-1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 9H); $\mathbb{K}X/MC$ (\mathbb{M} 3P, \mathbb{m}/z): $[(M+1)]^+ = 461,2$.

Стадия 4 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутановая кислота

5

10

15

20

При перемешивании к раствору метил-4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутаноата (170,00 мг, 0,37 ммоля) в ТГФ (2,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли LiOH (88,32 мг, 3,69 ммоля) и H₂O (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (120 мг, выход 73%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 6,87-6,72 (m, 3H), 4,10-4,28 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 2,74-2,69 m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,17-2,13 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 3H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+1)] + = 447,1.

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт ВХ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-5-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

При перемешивании к раствору 4-[3-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутановой кислоты (120,00 мг, 0,27 ммоля, промежуточный продукт ВW) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (155,00 мг, 0,32 ммоля) в ДМА (2,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ТЭА (0,149, 1,08 ммоля) и порциями добавляли ГАТУ (132,73 мг, 0,35 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH4HCO₃); элюент В:

АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 25 мин; скорость потока: 80мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 47% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (230 мг, выход 98%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- $_6$) 89,00 (s, 1H), 8,39 (d, $_978$ Гц, 1H), 7,91 (d, $_978$ Гц, 1H), 7,42-7,78 (m, 4H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,87-6,73 (m, 3H), 5,13-5,10 (m, 1H), 4,99-4,90 (m, 1H), 4,54 (d, $_978$ Гц, 1H), 4,44 (t, $_978$ В, $_978$ Гц, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,01-3,91 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 4H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,89-1,79 (m, 6H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,39 (s, 9H), 1,34-1,32 (m, 3H), 0,96 (s, 9H); 3,79-3,79 (m, 6H), 3,79-3,79 (m, 6H), 3,79-3,79 (m, 6H), 3,79-3,79 (m, 1H), 3,79-3,79 (m, 6H), 3,79-3,79 (m, 1H), 3,79-3,79 (m, 6H), 3,79-3,

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлор-5-фторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[2-хлор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенил]карбамоил]пропил]карбамата (610,00 мг, 0,68 ммоля) в диоксане (6,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (6,00 мл, 197,47 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (550 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,47-8,30 (m, 4H), 7,91 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48-7,38 (m, 4H), 7,12-7,06 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,35-4,24 (m, 2H), 4,19-3,77 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,34-2,30 (m, 3H), 2,19-1,98 (m, 4H), 1,87-1,71 (m, 3H), 1,39 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,26-1,24 (m, 1H), 0,96 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1-56)] $^+$ = 773,3.

(1R,4R)-4-[2-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновая кислота (промежуточный продукт ВҮ)

Стадия 1 - Бензил-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилат

5

10

15

К раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6диона (2,7 г, 7,98 ммоля, промежуточный продукт ВІ) и бензил-4этинилциклогексан-1-карбоксилата (2,13 г, 8,78 ммоля, регистрационный № CAS: 1254116-40-9) в ДМСО (10,00 мл) при 25°С добавляли Pd(PPh₃)₄ (920 мг, 0,798 ммоля), СиІ (150 мг, 0,798 ммоля) и ТЭА (5 мл). Смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (подвижная фаза А: ПЭ, подвижная фаза В: ЭА; градиентный режим: от 50% В до 100% В за 30 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 50% В) и получали искомое соединение (1,02 г, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H), 7,42-7,30 (m, 5H), 7,15-7,11 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Γ μ , 1H), 5,21 (dd, J = 12,7, 5,3 Γ μ , 1H), 5,14 (d, J $= 4.7 \Gamma \mu$, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,56-2,31 (m, 2H), 2,25-2,18 (m, 1H), 2,15-2,00 (m, 4H), 1,59-1,38 (m, 4H). XX/MC (YYP, YZ): $[(M+1)]^+ = 500,2$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - Бензил-(1R,4R)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилат

Бензил-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилат (1,00 г) разделяли с помощью НЖХ с использованием следующих условий: колонка: CHIRALPAK IH, 2,0×25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: МеОН (0,1% HAc); скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: 40% В; 220 нм; ВУ 1=5,15; ВУ 2=6,29). Получали бензил-(1R,4R)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилат (700 мг, выход 70%) в виде светло-желтого твердого вещества и бензил-(1S,Ss)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилат (100 мг, выход 10%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,15 (s, 1H), 7,44-7,32 (m, 5H), 7,19-7,13 (m, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 5,25-5,19 (m, 1H), 5,18-5,12 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,02-2,92 (m, 1H), 2,78-2,75 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,17-2,05 (m, 3H), 1,58-1,52 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+1)]⁺ = 500,2.

Стадия 3 - (1R,4R)-4-[2-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновая кислота

К раствору бензил-(1г,4г)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этинил]циклогексан-1-карбоксилата (700 мг, 1,40 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота добавляли Рd/С (2,98 мг, 0,028 ммоля). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при КТ в течение 2 ч при подаче водорода из баллона. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (350 мг, выход 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,02 (s, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,91-6,87 (m, 1H), 5,81-5,75 (m, 1H), 5,38-5,30 (m, 1H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,85-2,57 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 3H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 3H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,97-0,91 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): [(M+1)]⁺ = 414,3.

трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат (промежуточный продукт BZ)

Стадия 1 - Бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[(3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил)карбамоил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (5S,8S,10aR)-3-[(бензилокси)карбонил]-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (3,40 г, 7,37 ммоля, промежуточный продукт K) и (2S)-2амино-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорида (2,58 г. 7,38 ммоля, промежуточный продукт ВО) в ДМА (25,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (3,08 мл, 22,14 ммоля) и РуВОР (4,60 г, 8,84 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 25 мин; скорость потока:80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,96-7,83 (m, 2H), 7,55-7,49 (m, 2H), 7,47-7,28 (m, 5H), 7,28-7,22 (m, 1H), 6,97- $6.91 \text{ (m, 1H)}, 6.76 \text{ (d, J} = 5.2 \Gamma \text{u, 1H)}, 5.13 \text{ (s, 2H)}, 4.45 - 4.38 \text{ (m, 4H)}, 4.30 - 4.08 \text{ (m, 4H)}$

1H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 4H), 2,04-1,56 (m, 6H), 1,40 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[(3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил)карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

5

10

15

20

25

К раствору бензил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-[(3карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил)карбамоил]-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (740,00 мг, 0,978 ммоля) в ТГФ (12,00 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (104,05 мг, 0,098 ммоля, 10 мас.%). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 25 мин; скорость потока:80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (500 мг, выход 87%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,04 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 7,98-7,80 (m, 3H), 7,48 (d, $J = 8,3 \Gamma \mu$, 2H), 6,51 (s, 1H), 5,66 (s, 1H), 5,18 (d, $J = 8,2 \Gamma \mu$, 1H), 4,93-4,86 (m, 1H), 4,61-4,19 (m, 5H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,17-3,09 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,63-2,28 (m, 2H), 2,28-1,98 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,44 (s, 9H); XX/MC (YYP, YZ): $[(M+1)]^+ = 623,2$.

(2S)-1-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]ацетил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт СА)

Стадия 1 - Метил-(2S)-1-[2-[(третбутоксикарбонил)амино]ацетил]пирролидин-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору [(трет-бутоксикарбонил)амино]уксусной кислоты (5,00 г, 28,54 ммоля) и метил-(2S)-пирролидин-2карбоксилатгидрохлорида (5,67 г, 34,25 ммоля) в ДМФ (50,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ДИЭА (18,87 мл, 114,17 ммоля) и НВТИ (14,07 г, 37,10 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1×30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 0,1% МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (7,6 г, выход 93%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР $(300 \text{ M}\Gamma\text{u}, \text{ДMCO-d}_6) \delta 6,91-6,85 \text{ (m, 1H)}, 4,40-4,32 \text{ (m, 1H)}, 3,91-3,83 \text{ (m, 1H)},$ 3,75-3,66 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,24-2,06 $(m, 1H), 2,03-1,79 (m, 3H), 1,44 (s, 9H); XX/MC (UPP, m/z): [(M+H)]^+ = 287,2.$

5

10

15

20

25

30

карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(2S)-1-[2-[(третбутоксикарбонил)амино]ацетил]пирролидин-2-карбоксилата (7,60 г, 26,54 ммоля) в ТГФ (50,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли Н₂О (50,00 мл) и LiOH (6,36 г, 265,43 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 0,1% МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 25% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,2 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (s, 1H), 6,75-6,70 (m, 1H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 3H), 1,85-1,68 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 273,1.

Стадия 2 - (2S)-1-[2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]ацетил]пирролидин-2-

2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил-4-метилбензолсульфонат (промежуточный продукт СВ)

5 Стадия 1 - 3-(3-Метил-2-оксо-5-[[(1s,4s)-4-(2-

10

15

20

СВ

гидроксиэтил)циклогексил]метил]-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору [(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусной кислоты (50,00 мг, 0,12 ммоля, промежуточный продукт М) в ТГФ (2,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ВН₃-Ме₂S (36,75 мг, 0,484 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 38% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (340 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) & 6,94-6,67 (m, 4H), 3,73-3,69 (m, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,63-2,59 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 3H), 1,63-1,59 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 8H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 400,3.

Стадия 2 - 2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил-4-метилбензолсульфонат

При перемешивании к раствору 3-(3-метил-2-оксо-5-[[(1s,4s)-4-(2гидроксиэтил)циклогексил]метил]-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (170,00 мг, 0,426 ммоля) в ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ПДМ (198,54 мг, 0,468 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-65% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (80 мг, выход 47%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,78-9,75 (m, 1H), 6,89-6,66 (m, 3H), 5,29-5,14 (m, 1H), 3,51-3,36 (m, 3H), 2,99-2,66 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,48-2,29 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 2H), 2,08-1,88 (m, 1H), 1,81-1,68 (m, 1H), 1,66-1,40 (m, 6H), 1,38-1,22 (m, 3H); ЖX/MC (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 554,2$.

5

10

15

(4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутил]фенокси)пентанамид (промежуточный продукт СС)

Стадия 1 - 3-[5-(4-Бромбутил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору 3-[5-(4-гидроксибутил)-3-метил-2-оксо-1,3-

5 бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,99 г, 6,00 ммоля, регистрационный № CAS: 2408504-92-5) в ДХМ (20,00 мл) и ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли СВr₄ (5,97 г, 18,02 ммоля) и PPh₃ (3,23 г, 12,31 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. 10 Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 30 до 60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 37% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали 15 искомое соединение (1,0 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,40 (s, 1H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,78-6,68 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 12.5, 5,3 Γ u, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,99-2,82 (m, 2H), 2,81-2,61 (m, 4H), $2,29-2,18 \text{ (m, 1H)}, 1,98-1,72 \text{ (m, 5H)}; \text{ } \text{ЖХ/MC (ИЭР, m/z)}: [(M+H)]^+ = 394,2,396,2.$

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

В сосуд объемом 40 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (56,92 мг, 0,051 ммоля), 3-[5-(4-бромбутил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1ил]пиперидин-2,6-дион (2,00 г, 5,07 ммоля), трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (3,21 г, 7,61 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта С), трис(пропан-2-ил)силан (803,29 мг, 5,07 ммоля), и безводный карбонат натрия (1,61 г, 15,22 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 8 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли 1,2-диметилгидразиндигидрохлорид (6,75 мг, 0,051 ммоля) и 4,4'-дитрет-бутил-2,2'-бипиридин (13,61 мг, 0,051 ммоля). Сосуд с катализатором герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 6 мл ДМЭ. Раствор прекатализатора обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин, затем 6 мл (0,5 мол.% катализатора, 2,5 ммоля) шприцем добавляли в реакционный сосуд. Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт в течение 16 ч (при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C). После завершения реакцию останавливали путем выдерживания смеси на воздухе и смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 40 до 70% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 38% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (792 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,)хлороформ-d) δ 8,70-8,68 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 6,94-6,80 (m, 3H), 6,77-6,66 (m, 2H), 6,44-6,34 (m, 1H), 5,84-5,71 (m, 1H), 5,28-5,11 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,01-2,62 (m, 8H), 2,42-2,30 (m, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,77-1,58 (m, 4H), 1,46 (s, 9H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{U}P$, \mathbb{m}/\mathbb{z}): $[(M+H)]^+ = 656,2$.

Стадия 3 - (4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутил]фенокси)пентанамидгидрохлорид

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутил]фенокси)бутан-2-ил]карбамата (790,00 мг, 1,204 ммоля) в ДХМ (9,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (4,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (730 мг, неочищенное, выход 99%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 8,42-8,29 (широкий, 3H), 7,53-7,36 (m, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 7,08-6,77 (m, 6H), 5,36-5,30 (m, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,62-3,49 (m, 5H), 2,96-2,83 (m, 1H), 2,77-2,59 (m, 5H), 2,35-2,20 (m, 2H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,65-1,55 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 556,2.

3-(1-Аминоциклопентил)пропенамид (промежуточный продукт СD)

$$O_2N$$
 O_2N
 O_2N

Стадия 1 - трет-Бутил-3-(1-нитроциклопентил)пропаноат

При перемешивании к раствору нитроциклопентана (1,50 г, 13,39 ммоля) и бензилтриметиламмонийгидроксида (163,42 мг, 0,391 ммоля, 40% раствор) в диоксане (15,00 мл) в атмосфере азота при 70°С по каплям добавляли третбутилпроп-2-еноат (1,67 г, 13,03 ммоля). Полученную смесь перемешивали в течение в атмосфере азота при 70°С в течение ночи. После завершения реакцию при КТ останавливали водой (50 мл). Затем полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЭА = 10/1, и получали искомое соединение (3 г, выход 95%) в виде светлокоричневого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 2,63-2,47 (m, 2H), 2,32-2,16 (m, 4H), 1,85-1,67 (m, 6H), 1,44 (s, 9H).

Стадия 2 - 3-(1-Нитроциклопентил)пропановая кислота

5

10

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-3-(1- нитроциклопентил) пропаноата (3 г) в ДХМ (20 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли ТФК (5,00 мл, 67,31 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,3 г, выход 90%) в виде светло-коричневого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,70 (s, 1H), 2,64-2,55 (m, 2H), 2,49-2,27 (m, 4H), 1,86-1,73 (m, 6H).

Стадия 3 - 3-(1-Нитроциклопентил)пропенамид

15 При перемешивании к раствору/смеси 3-(1-нитроциклопентил)пропановой кислоты (1,30 г, 6,95 ммоля) и ТЭА (2,90 мл, 20,84 ммоля) в ДХМ (20,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли NH_4Cl (0,74 г) и ГАТУ (1,85 г, 4,86 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. 20 Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (0,1% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 20% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 38% В) и получали искомое 25 соединение (0,95г, выход 74%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 5,74-5,67 (m, 2H), 2,64-2,50 (m, 2H), 2,41-2,32 $(m, 2H), 2,27-2,17 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 6H); XX/MC (MP, m/z): [(M+1)]^+ =$ 187,3.

Стадия 4 - 3-(1-Аминоциклопентил)пропенамид

К раствору 3-(1-нитроциклопентил) пропанамида (950,00 мг, 5101 ммоль) в МеОН (10 мл) в атмосфере аргона или азота добавляли Pd/C (542,93 мг, 0,510 ммоля, 10 мас.%). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H_2 . Затем реакционную смесь гидрировали с помощью подаваемого из баллона H_2 (~1 атм.) при 25°C в течение 48 ч. После завершения

реакции Pd/C отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×30 мл). Соответствующий фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (800 мг, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,21-5,80 (m, 1H), 5,58-5,43 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 3H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,88-1,79 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 8H), 1,58-1,40 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 157,3$.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-(диметилкарбамоил)-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{44},13$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт CE)

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору (2S,11S)-6-бром-11-[(третбутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7триен-2-карбоновой кислоты (1,50 г, 3,53 ммоля, промежуточный продукт АЅ) и диметиламингидрохлориды (0,32 г, 3,88 ммоля) в ДМА (20,00 мл) и ТЭА (1,07 г, 10,58 ммоля) в атмосфере азота при 0° С добавляли ГАТУ (1,61 г, 4,23 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-65% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 53% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1.03 г. выход 65%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,22-7,11 (m, 2H), 5,56-5,47 (m, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,53-3,36 (m, 1H), 3,34-3,18 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,13-2,99 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,39-2,08 (m, 2H), 1,45 (s, 9H); ЖX/MC (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 452,2,454,2.$

(2S)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт CF)

5

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси 6-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]гексановой кислоты (634,00 мг, 1,395 ммоля, промежуточный продукт ВЕ) и (2S,4S)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (805,17 мг, 1,674 ммоля) в ДМА (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА

(705,71 мг, 6,974 ммоля) и ГАТУ (636,42 мг, 1,674 ммоля). Полученную смесь

перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH4HCO3), градиентный режим: 35-60% за 25 мин; детектирование: УФ, 210/254 нм) и получали искомое соединение (1,03г, выход 84%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,74 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 6,64-6,55 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,51-5,40 (m, 1H), 5,16-5,04 (m, 2H), 4,75 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 2H), 3,89-3,82 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,41-2,31 (m, 3H), 2,29-2,21 (m, 5H), 2,20-2,12 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,52 (d, J = 6,9 Гц, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,41-1,32 (m, 2H), 1,07 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 881,5.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фтор-5-метилфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пентил)-5-метилфенокси]бутан-2-ил]карбамата (1,03 г, 1,169 ммоля) в ТГФ (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (6,00 мл, 105,105 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (1,25 г. неочищенное) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.41-8.29 (m, 4H), 7.81 (d, $J = 8.8 \Gamma \mu$, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,71-6,65 (m, 1H), 4,98-4,87 $(m, 2H), 4,44 (d, J = 8,8 \Gamma II, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,44 (d, J = 8,8 \Gamma II, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,24-4,14 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,14-4,06 (m, 2H), 4,1$ 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,27 (m, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,69- $1,61 \text{ (m, 1H)}, 1,59-1,42 \text{ (m, 5H)}, 1,38 \text{ (d, J} = 7,0 \Gamma \mu, 3H), 1,32-1,21 \text{ (m, 2H)}, 0,95 \text{ (s, m, 2H)}$ 9H).XX/MC (YYP, YZ): $[(M+H)]^+ = 791.5$.

(4R)-4-Амино-N-метилпентанамид (промежуточный продукт СG)

O
$$\rightarrow$$
 NH \rightarrow N

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-(метилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамат При перемешивании к раствору (4R)-4-[(трет-

5

10

15

20

25

бутоксикарбонил)амино]пентановой кислоты (3,00 г, 13,81 ммоля, регистрационный № CAS: 214402-34-3) в ДХМ (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (9,60 мл, 69,08 ммоля), ГАТУ (6,83 г, 17,95 ммоля) и 2 М раствор метиламина в ТГФ (13,8 мл, 27,69 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-60% В за 25 мин; скорость потока: 85 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2 г, выход 63%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,62-6,75 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,28-2,23 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,15-1,07 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)] + 231,2.

Стадия 2 - (4R)-4-Амино-N-метилпентанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-4- (метилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамата (2,00 г, 8,68 ммоля) в диоксане (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4- диоксане (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,3 г, выход 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,61-6,51 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 1,79-1,73 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,21-1,12 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 131,3.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(2R)-4-(метилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{[4,13]}$ тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт CH)

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (4R)-4-амино-Nметилпентанамидгидрохлорида (0,60 г, 3,60 ммоля, промежуточный продукт СС) и (2S,11S)-6-бром-11-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновой кислоты (1,84 г, 4,33 ммоля, промежуточный продукт АЅ) в ДМА (15,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (2,5 мл, 17,99 ммоля) и РуВОР (2,44 г, 4,68 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 10-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1 г, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,27-7,24 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,83-6,73 (m, 1H), 6,25-6,18 (m, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 5,21-5,15 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,74 (s, 3H), 2,42-2,38 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,89-1,62 $(m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,25-1,18 (m, 3H); XX/MC (UPP, m/z): [(M+H)]^+ = 537,2;$ 539,2.

(R)-4-Амино-N,N-диметилпентанамид (промежуточный продукт CI)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-(диметилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамат При перемешивании к раствору (4R)-4-[(трет-

5

10

15

бутоксикарбонил) амино] пентановой кислоты (3,00 г, 13,81 ммоля) в ДХМ (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (9,6 мл, 69,04 ммоля) и ГАТУ (6,83 г, 17,95 ммоля) и 2 М раствор диметиламина в ТГФ (13,87 мл, 7,75 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой с использованием следующих условий: колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-60% В за 25 мин; скорость потока: 85 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В; и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,75-7,70 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 2,78 (s, 6H), 2,26-2,15 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,15-0,98 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 245,3$.

Стадия 2 - (R)-4-Амино-N,N-диметилпентанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-4
(диметилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамата (2,00 г, 8,19 ммоля) в диоксане (20,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4диоксане (10,00 мл). Полученную смесь в атмосфере азота при 25°С
перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь
концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

(1,2г, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,38 (s, 2H), 3,57 (s, 6H), 3,34-3,22 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 2H),
2,08-1,80 (m, 2H), 1,36-1,28 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 145,3.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(2R)-4-(диметилкарбамоил)бутан-2-ил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт СЈ)

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (4R)-4-амино-N,Nдиметилпентанамидгидрохлорида (600,00 мг, 3,32 ммоля, промежуточный продукт СІ) и (2S,11S)-6-бром-11-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновой кислоты (1694,71 мг, 3,99 ммоля, промежуточный продукт AS) в ДМА (15,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (1680,15 мг, 16,60 ммоля) и РуВОР (2246,55 мг, 4,32 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 16 ч. После завершения смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 57% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформd) δ 7,27-7,21 (m, 2H), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 5,16-5,11 (m, 1H), 4,31-4,23 (m, 1H), 3,13-3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 5H), 1,48 (s, 9H), 1,25-1,18 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЗР, m/z): $[(\text{M+H})]^+ = 551.5$; 553.5.

трет-Бутил-((3S,6S)-9-бром-6-(метилкарбамоил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино[3,2,1]индол-3-ил)карбамат (промежуточный продукт СК)

При перемешивании к раствору (2S,11S)-6-бром-11-[(третбутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^{4,13}]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоновой кислоты (336 мг, 0,790 ммоля, промежуточный продукт AS) и метанамингидрохлорида (60,83 мг, 0,908 ммоля) в ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (40,11 мг, 0,40 ммоля) и ГАТУ (60,28 мг, 0,16 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 25 до 50% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 39% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (200 мг, выход 47%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,27 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 5,78-5,70 (m, 1H), 5,24-5,16 (m, 1H), 4,31-4,18 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,10-2,97 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,48-2,39 (m, 1H), $2,09-1,97 \text{ (m, 1H)}, 1,47 \text{ (s, 9H)}; \text{ } \text{\text{WX/MC (M3P, m/z)}} : [(M-H)]^{-} = 436,2,438,2.$

5

10

15

20

7-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептановая кислота (промежуточный продукт CL)

Стадия 1 - 7-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил]гепт-6-иновая кислота

5

10

15

20

При перемешивании к раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (20,00 г, 59,143 ммоля, промежуточный продукт ВІ) в ДМСО (200,00 мл) в атмосфере N_2 при КТ по каплям добавляли 6-гиптиновую кислоту (14,92 г, 118,3 ммоля) и ТЭА (50,00 мл). К полученной выше смеси при КТ порциями добавляли CuI (1,13 г, 5,91 ммоля) и Pd(PPh₃)₄ (6,83 г, 5,9 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 2 ч. Смеси давали охладиться до КТ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза A: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм. фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 42% В) и получали искомое соединение (14 г, выход 62%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 12,05 (широкий, 1H), 11,11 (s, 1H), 7,24 (d, $J = 1,2 \Gamma \mu$, 1H), 7,15-7,04 (m, 2H), 5,38 (dd, $J = 12,8,5,4 \Gamma \mu$, 1H), 3, 35 (s, 3 H), 2, 94-2, 79 (m, 1H), 2, 78-2, 58 (m, 2H), 2, 43 (t, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 2H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H); ЖХ/МС $(M \ni P, m/z)$: $[(M+H)]^+ = 384,2$.

Стадия 2 - 7-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил]гептановая кислота

При перемешивании к раствору 7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил] гепт-6-иновой кислоты (14,00 г, 36,52 ммоля) в ДМФ (100,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТГФ (200,00 мл) и Pd/C (0,39 г, 3,65 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50°C в течение 16 ч. После завершения смесь охлаждали до КТ. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза A: вода $(0,1\% \text{ NH}_4\text{HCO}_3)$, подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 35% В до 55% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 42% В) и получали искомое соединение (7,8 г, выход 55%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,92 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Γ µ, 1H), 7,00 (d, J = 8,0 Γ µ, 1H), 6,86 (dd, J = 8,1, 1,6 Γ µ, 1H), 5,34 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,80-2,66 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,20 (t, $J = 7.3 \Gamma \mu$, 2H), 2,06-1,96 (m, 1H), 1,66-1,55 (m, 2H), 1,50 (t, J = 7.0 Γ ц, 2H), 1,35-1,27 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 388.2$. (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-[7-[1-(2,6-

5

10

15

20

(2S)-2-[[(5S,8S,10ак)-5-[(трет-ьутоксикароонил)амино]-3-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептаноил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота (промежуточный продукт СМ)

Стадия 1 - трет-Бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептаноил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноат

5

К раствору 7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептановой кислоты (227,18 мг, 0,59 ммоля, промежуточный продукт СL), РуВОР (457,72 мг, 0,88 ммоля) в ДМА (6,00 мл) при 25°С добавляли ТЭА (0,244 мл, 1,76 ммоля) и трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноат (300,00 мг, 0,59 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта АР). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л НОАс); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-60% В за 20 мин; скорость

потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 58% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (420 мг, выход 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,31-8,25 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,89-6,93 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,56 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,50-4,34 (m, 2H), 4,19-4,07 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,27-3,06 (m, 2H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 3H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 3H), 1,68-1,46 (m, 6H), 1,40-1,31 (m, 18H), 1,35-1,30 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)] = 881,7.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептаноил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-3-[7-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гептаноил]-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноата (420,00 мг, 0,48 ммоля) в ДХМ (9,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (3,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток повторно растворяли в ДХМ (7,00 мл). Затем к смеси по каплям добавляли ТЭА (0,321 мл, 2,31 ммоля) и при 0°С добавляли Boc_2O (120,95 мг, 0,55 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 15 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 47% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (300 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (широкий, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,29-8,24 (m, 1H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,57 (d, J $= 6.9 \Gamma \mu$, 1H), 5.34 (dd, J = 12.7, 5.3 $\Gamma \mu$, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 2H),

3,75-3,60 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,19 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 4H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 3H), 2,05-1,91 (m, 3H), 1,88-1,72 (m, 3H), 1,63-1,48 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,35-1,29 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 825,5.

1-(4-Метансульфонилфенил)метанамин (промежуточный продукт CN) (регистрационный № CAS: 4393-16-2)

[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусная кислота (промежуточный продукт СО)

10

15

20

5

При перемешивании к раствору трет-бутил-2-[(1г,4г)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетата (300,00 мг, 0,639 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-6, описанных для получения промежуточного продукта М) в ДХМ (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТФК (2,00 m). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали с помощью Et_2O (7 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали с помощью Et_2O (3×3 мл) и получали искомое соединение (267 мг) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,94 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 6,84-6,81 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Γ ц, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,01-2,81 (m, 1H), 2,77-2,54 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,77-1,36 (m, 6H), 1,02-0,77 (m, 4H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 414,2.

25

(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота (промежуточный продукт СР)

Стадия 1 - трет-Бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-

10

15

5 бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноат

При перемешивании к смеси трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноата (300,00 мг, 0,586 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта AP) и [(1R,4R)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусной кислоты (266,69 мг, 0,645 ммоля, промежуточный продукт CO) в ДМА (7,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ТЭА (0,408 мл, 2,93 ммоля) и РуВОР (396,69 мг, 0,762 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-

хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 35 до 55% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (370 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,30-8,24 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,85-6,75 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,44-4,32 (m, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 4H), 2,05-1,93 (m, 3H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,82-1,57 (m, 10H), 1,43-1,33 (m, 18H), 1,02-0,87 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 907,5.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1r,4r)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-4-карбамоилбутаноата (370,00 мг, 0,408 ммоля) в ДХМ (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток повторно растворяли в ДХМ (7,00 мл). Затем к раствору по каплям добавляли ТЭА (0,287 мл, 2,06 ммоля) и при 0°С добавляли Вос₂О (107,98 мг, 0,495 ммоля). Затем реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 15 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 47% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (180 мг, 51,30%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,27 (широкий, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,23-8,16 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 6,80 (d, J=8,1 Γ μ , 1H), 6,73-6,67 (m,

1H), 6,55 (d, J = 7,1 Γ u, 1H), 5,32 (dd, J = 12,7, 5,3 Γ u, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,68-3,64 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,24-3,08 (m, 2H), 3,04-2,80 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,39-2,23 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 4H), 2,04-1,87 (m, 3H), 1,86-1,54 (m, 10H), 1,37 (s, 9H), 1,01-0,84 (m, 4H); \mathbb{X} \mathbb{X} (M \mathbb{Y} P, m/z): \mathbb{Y} [(M+H)]⁺ = 851,3.

(2S,4R)-1-[(2S)-2-Амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт СQ) (регистрационный № CAS: 2502205-75-4)

5

CQ

10 (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт CR)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

При перемешивании к раствору 4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутановой кислоты (620,00 мг, 1,45 ммоля, промежуточный продукт E) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (926,55 мг, 1,88 ммоля, промежуточный продукт CQ) в ДМА (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°C порциями добавляли ТЭА (0,804 мл, 5,782 ммоля) и ГАТУ (714,52 мг, 1,88 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в

5

10

15

20

25

30

(промежуточный продукт CS)

течение 2 ч. После завершения жидкую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и получали искомое соединение (930 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,43-7,32 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,67-4,65 (m, 1H), 4,61-4,57 (m, 1H), 4,53-4,51 (m, 1H), 4,04-3,91 (m, 3H), 3,85-3,80 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45-2,33 (m, 4H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 3H), 1,98-1,81 (m, 3H), $1,47 \text{ (s, 9H)}, 1,40-1,28 \text{ (m, 4H)}, 1,07 \text{ (s, 9H)}; \text{ } \text{ЖХ/MC (ИЭР, m/z)}: [(M+1)]^+ = 867,2.$ Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]циклопропил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (930,00 мг, 1,072 ммоля) в диоксане (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (3,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (940 мг) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,88-8,83 (m, 1H), 8,39-8,33 (m, 3H), 8,02 (d, J=9,2 $\Gamma \mu$, 1H), 7,51-7,46(m,1H), 7,38-7,31 (m, 4H), 7,30-7,19 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 1H),7,01-6,90 (m, 2H), 4,58 (d, J = 9,3 Γ _H, 1H), 4,45-4,39 (m, 4H), 4,22-4,16 (m, 3H), 3,68-3,65 (m, 1H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,20 (m, 4H), 2,04-1,94 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 4H), 0,96 (s, 9H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2$ (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-(2,2,2трифторацетил)-октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к смеси (5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоновой кислоты (300,00 мг, 0,916 ммоля, промежуточный продукт АF) и ТЭА (0,382 мл, 2,75 ммоля) в ДХМ (7,00 мл) на воздухе при 0°C по каплям добавляли ангидрид трифторуксусной кислоты (384,93 мг, 1,833 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали с помощью ДХМ (3×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 30% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (125 мг, выход 32%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 4,75-4,68 (m, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 3,92-3,72 (m, 3H), 3,64-3,55 (m, 1H), 2,42-2,30 (m, 1H), $(2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 1H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 4H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 4H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 4H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = (2,22-1,87 \text{ (m, 4H)}, 1,83-1,74 \text{ (m, 4H)}, 1,44 \text{ (s, 9H)}; 1,44 \text{$ 424,2.

5

10

15

20

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт СТ)

Стадия 1 -трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

При перемешивании к смеси 5-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановой кислоты (50,00 мг, 0,113 ммоля, промежуточный продукт С) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамида (56,70 мг, 0,124 ммоля, промежуточный продукт СQ) в ДМА (1,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (0,047 мл, 0,339 ммоля) и ГАТУ (51,51 мг, 0,135 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А:

вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (73,36 мг, выход 74%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,96 (s, 1H), 879 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 5H), 7,24-7,12 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 2H), 6,85-6,71 (m, 2H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,44-4,33 (m, 2H), 3,94-3,90 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,29-1,09 (m, 4H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 881,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-([1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]циклопропил]карбамоил)пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (1,10 г, 1,25 ммоля) в ТГФ (10,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор HCl (газообразный).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (900 мг) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,38-8,19 (m, 3H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,27-7,23 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 1H), 3,70-3,58 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 2,74-2,66 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38-2,24 (m, 3H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 3H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,29-1,08 (m, 4H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 781,3.

(2S)-2-Амино-N-[(3-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамид (промежуточный продукт CU)

$$O$$
 NH2 O NH2 O

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутановой кислоты (250,00 мг, 1,02 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) и РуВОР (686,78 мг, 1,32 ммоля) в ДМА (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (0,423 мл, 3,05 ммоля) и 1-(3-фтор-4метансульфонилфенил)метанамин (226,95 мг, 1,12 ммоля, регистрационный № CAS: 1425092-76-7). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (300 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54-8,50 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{M}P$, \mathbb{m}/z): $[(M+H)]^+ = 432,2$.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(3-фтор-4метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(3-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (300,00 мг, 0,695 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (272 мг, выход 91%) в виде светло-желтого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12-9,08 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 1H), 7,48-7,26 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 3,91-3,87

(m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 2H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{H}SP$, \mathbb{m}/z): $[(M+H)]^+ = 332,1$.

(2S)-2-Амино-N-[(2-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамид (промежуточный продукт CV)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутановой кислоты (250,00 мг, 1,02 ммоля) и РуВОР (686,78 мг, 1,32 ммоля) в ДМА (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (0,423 мл, 3,05 ммоля) и 1-(2-фтор-4-метансульфонилфенил)метанамин (226,95 мг, 1,12 ммоля, регистрационный № CAS: 1002556-98-0). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (300 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54-8,50 (m, 1H), 7,80-7,76 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,14-2,10 (m, 2H), 1,93-1,80 (m, 1H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,41 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 432,15.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(2-фтор-4-

метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-фтор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (300,00 мг, 0,695 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в

течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (272 мг) в виде светло-желтого масла. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,12-9,08 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,92-7,78 (m, 1H), 7,48-7,26 (m, 4H), 7,13 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,26-2,11 (m, 2H), 2,03-1,85 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 332,1$.

(2S)-2-Амино-N-[(1R)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]пентандиамид (промежуточный продукт CW)

5

10

15

20

25

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(1R)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]карбамоил]пропил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановая кислота (250,00 мг, 1,015 ммоля) и ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТЭА (308,18 мг, 3,046 ммоля) и (1R)-1-(4-метансульфонилфенил)этанамин (0,423 мл, 1,218 ммоля, регистрационный № САS: 1038393-47-3). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (290 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,35-8,32 (m, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,53 (s,

1H), 6,95 (s, 1H), 5,05-4,98 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,53-2,49 (m, 4H), 1,46-1,41 (m, 3H), 1,40 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 428,2. Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(1R)-1-(4-

метансульфонилфенил)этил]пентандиамидгидрохлорид

5

10

15

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(1R)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]карбамоил]пропил]карбамата (290,00 мг, 0,678 ммоля) в ТГФ (8,00 мл) при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (8,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (30,00 мл) и получали искомое соединение (200 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,34-9,19 (m, 1H), 8,35-8,30 (m, 2H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 3,94-3,76 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,53-2,49 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 328,1.

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2R)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил1]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт CX)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

При перемешивании к раствору 5-[3-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановой кислоты (400,00 мг, 0,903 ммоля, промежуточный продукт DT) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (521,30 мг, 1,084 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (6,00 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли ТЭА (274,14 мг, 2,709 ммоля) и ГАТУ (412,04 мг, 1,084 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в

течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 30 до 60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (900 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (s, 1H), 7,75-7,46 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,16-7,04 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,42-6,26 (m, 2H), 5,75-6,65 (m, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 5,15-5,05 (m, 1H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,12-4,00 (m, 4H), 3,65-3,58 (m, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,14-2,03 (m, 3H), 1,70-1,56 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+Н)]⁺ = 869,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2R)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (917,00 мг, 1,055 ммоля) в ДХМ (9 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (7 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et₂O (10 мл). Осадившиеся твердые вещества концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (860 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 10,01 (s, 1H), 7,66-7,43 (m, 4H), 7,27-7,11 (m, 1H), 7,06-6,89 (m, 2H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 2H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,34-4,24 (m, 1H), 4,20-4,09 (m, 1H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52-3,40 (m, 1H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,56-2,47 (m, 1H), 2,41-2,26 (m, 2H), 2,23-2,07 (m, 2H), 1,96-1,86 (m, 1H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,63-1,57 (m, 2H), 1,52 (d, J=7,0 $\Gamma\mu$, 3H), 1,04 (s, 9H); XX/MC $(\text{M} \ni \text{P}, \text{m/z}): [(\text{M} + \text{H})]^+ = 769.4.$

(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт СҮ)

5

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)пиперидин-4-ил]фенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору (4-[3-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (260,00 мг, 0,54 ммоля, промежуточный продукт ВD) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида
 (335,95 мг, 0,698 ммоля, регистрационный № CAS: 1448189-80-7) в ДМА (10,00

мл) в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли РуВОР (363,42 мг, 0,698

ммоля) и ТЭА (217,44 мг, 2,15 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения жидкую реакционную смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 35% В до 55% В за 25 мин, 254 нм, фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 48% В) и получали искомое соединение (460 мг, выход 94%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,88 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 4H), 7,30-7,18 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 1H), 6,97-6,91 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 4,64-4,50 (m, 1H), 4,48-4,36 (m, 1H), 4,05-3,83 (m, 4H), 3,81-3,70 (m, 1H), 3,21-2,93 (m, 6H), 2,48 (s, 3H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,27-2,15 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 1H), 2,02-1,93 (m, 1H), 1,91-1,76 (m, 5H), 1,53 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,06 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 910,5.

5

10

20

25

30

15 Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пиперидин-1-ил)ацетамидо]-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-[1-([[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]метил)пиперидин-4-ил]фенокси]бутан-2-ил]карбамата (460,00 мг, 0,505 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч в атмосфере азота при 25°С. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток при КТ в течение 2 ч растирали с Et_2O (10 мл) и смесь фильтровали и получали искомое соединение (400 мг, выход 94%). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) δ 9,11-9,04 (m, 1H), 8,83-8,74(m, 1H), 8,57-8,43 (m, 3H), 7,54-7,33 (m, 6H), 7,19-7,10 (m, 1H), 7,05-6,85 (m, 2H), 4,98-4,87 (m, 1H), 4,58-4,55 (m, 1H), 4,50-4,48 (m, 1H), 4,47-4,45 (m, 1H), 4,34-4,25 (m, 3H), 4,24-4,15 (m, 2H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 2H), 3,38-3,21 (m, 3H), 3,10-2,99 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,26 (m, 2H), 2,13-1,72

 $(m, 9H), 1,40 (d, J = 6,9 \Gamma ц, 3H), 0,98 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, <math>m/z$): $[(M+H)]^+ = 810,3$.

4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]бутановая кислота (промежуточный продукт СZ)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-фторфенокси)-5-оксогексан-2-ил]карбамата (1,20 г, 2,97 ммоля, синтезировали путем проведения стадии 1, описанной для получения промежуточного продукта Q) и 3-бутин-1-ола (624,15 мг, 8,91 ммоля) в ТЭА (2,00 мл) и ДМСО (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Pd(PPh₃)₄ (343,00 мг, 0,30 ммоля) и CuI (56,53 мг, 0,30 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (3×100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-75% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,0 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,12-7,07 (m, 1H), 7,06-6,95 (m, 2H), 4,06-3,98 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,79-3,71 (m, 2H), 2,72-2,64 (m, 2H),

2,39-2,30 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,46 (s, 9H); WX/MC (W): $[(M+H)]^+ = 395,2.$

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

5

10

15

20

25

30

В круглодонной колбе объемом 100 мл к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (1,00 г) в МеОН (20,00 мл) в атмосфере азота добавляли PtO₂ (100,00 мг) и АсОН (0,10 мл). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (900 мг, выход 90%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,04-6,87 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,95-1,92 (m, 1H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 399,2.

Стадия 3 - 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-фторфенил]бутановая кислота

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(4-гидроксибутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (100,00 мг, 0,251 ммоля) в $ДМ\Phi$ (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ПДХ (472,05 мг, 1,26 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (100) и экстрагировали с помощью ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×30 мл), и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-45% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 26% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (400 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 7,04-6,87 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 1H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,63-3,54 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 2H), 2,36-2,57 (m, 2H), 2,07-1,97 (m,

1H), 1,90-1,67 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,45 (s, 9H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{K}YP$, $\mathbb{K}Y$): $[(M+H)]^+ = 413,2$.

(2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамид (промежуточный продукт DA)

5

10

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси 4-[3-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]бутановой кислоты (250,00 мг, 0,606 ммоля,

промежуточный продукт СZ) и (2S,4R)-1-[(2S)-2-амино-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамида (296,42 мг, 0,667 ммоля) в ДМА (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли ГАТУ (299,61 мг, 0,788 ммоля) и ТЭА (245,33 мг, 2,424 ммоля).

Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 33-

5

10

15

20

25

30

60% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (350 мг, выход 69%) в виде почти белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 7,50

2H), 6,51-6,42 (m, 1H), 6,34-6,21 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,23-5,02 (m, 2H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,62-4,49 (m, 2H), 4,17-3,92 (m, 5H), 3,67-3,60 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52-2,46 (m, 1H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 2H), 2,16-1,87 (m, 4H), 1,49 (d, J = 7,3 Γ II, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,06 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 839,4$.

(d, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 1H), 7,46-7,36 (m, 5H), 7,28 (s, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 6,86-6,75 (m,

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-Амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамата (320,00 мг) в ТГФ (5,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (280 мг) в виде почти белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 8,47-8,24 (m, 4H), 7,87 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,49-7,41 (m, 3H), 7,40-7,37 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,97-6,85 (m, 2H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,55-4,50 (m, 1H), 4,46-4,40 (m, 1H), 4,31-4,03 (m, 5H), 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,25 (m, 3H), 2,22-2,13 (m, 3,70-3,49 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H), 2,22-2,13 (m, 2H),

1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 2H), 1,85-1,69 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,0 Γ ц, 3H), 0,95 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 739,4$.

(2S)-2-Амино-N-[1-(4-метансульфонилфенил)циклопропил]пентандиамид (промежуточный продукт DB)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[1-(4-метансульфонилфенил)циклопропил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси 1-(4-метансульфонилфенил)циклопропан-1амина (240,00 мг, 1,14 ммоля, регистрационный № CAS: 1038389-00-2) и (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (279,74 мг, 1,14 ммоля) в ДМА (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли РуВОР (768,47 мг, 1,48 ммоля) и ТЭА (0,474 мл, 3,41 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: градиентный режим: 30% В - 45% В за 20 мин; детектирование: 220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 41% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (427 мг, выход 86%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,87-1,70 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,36-1,22 (m, 4H); ЖX/MC (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 440,1$.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[1-(4-метансульфонилфенил)циклопропил]пентандиамид

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[1-(4-метансульфонилфенил)циклопропил]карбамоил]пропил]карбамата (427,00 мг, 0,971 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при 0°С порциями добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 40 мин. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (420 мг) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 340,2.

3-(1-Аминоциклопропил)пропенамид (промежуточный продукт DB)

Стадия 1 - N, N-дибензил-4-оксопентанамид

При перемешивании к раствору левулиновой кислоты (5,00 г, 43,06 ммоля) и (COCl)₂ (8,20 г, 64,59 ммоля) в ДХМ (100,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ДМФ (31,47 мг, 0,431 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток повторно растворяли в Et₂O (100,00 мл). К раствору при 0°С добавляли пиридин (4,09 г, 51,67 ммоля) и дибензиламин (9,34 г, 47,37 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали при КТ в течение ночи. После завершения реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (1×30 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После

фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (9,6 г) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,42-7,19 (m, 10H), 4,66-4,58 (m, 2H), 4,56-4,48 (m, 2H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,26 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 296,2.$

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - N,N-Дибензил-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропенамид При перемешивании к раствору N,N-дибензил-4-оксопентанамида (9,60 г, 0,033 ммоля) и этиленгликоля (3,03 г, 0,049 ммоля) в толуоле (100,00 мл) в атмосфере азота при 25°С порциями добавляли ТsOH (0,56 г, 0,003 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18,20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 40% В до 60% В за 25 мин,254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 52% В) и получали искомое соединение (8,9 г, 80,68%) в виде бесцветного масла; ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,42-7,19 (m, 10H), 4,56-4,50 (m, 4H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 2,45-2,38 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,20 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 340,1.

Стадия 3 - N,N-Дибензил-1-[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил]циклопропан-1-амин

При перемешивании к раствору N,N-дибензил-3-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)пропанамида (8,9 г, 26,22 ммоля) и метилтрис(пропан-2-илокси)титана (31,40 мл, 31,40 ммоля) в ТГФ (100,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли этилмагнийбромид (17,4 мл, 52,45 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 16 ч. После завершения реакцию при 0°С останавливали водой (20 мл) и полученную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали с помощью ЕtOAc (3×50 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18,20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока:60 мл/мин; градиентный режим: от

80% В до 95% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 95% В) и получали искомое соединение (5,8 г, выход 63%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,25-7,15 (m, 10H), 3,99-3,92 (m, 4H), 3,81-3,75 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 2H), 1,71-1,63 (m, 2H), 1,36 (s, 3H), 0,48-0,43 (m, 2H), 0,32-0,27 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 352,1.

Стадия 4 - 4-[1-(Дибензиламино)циклопропил]бутан-2-он

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору N,N-дибензил-1-[2-(2-метил-1,3-диоксолан-2-ил)этил]циклопропан-1-амина (5,80 г, 16,50 ммоля) в Et_2O (50,00 мл) в атмосфере азота при 25°C по каплям добавляли 4 M раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (50,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток нейтрализовывали до обеспечения рН=7~8 насыщенным водным раствором Na_2CO_3 и смесь экстрагировали с помощью Et_2O (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водным раствором NaHCO₃ (2×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода (5 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 80% В до 95% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 90% В) и получали искомое соединение (4,5 г, 89%) в виде коричневого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) б 7,25-7,15 (m, 10H), 3,76-3,73 (m, 4H), 2,49-2,42 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 2H), 0,53-0,48 (m, 2H), 0.30-0.25 (m, 2H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1$

Стадия 5 - 3-[1-(Дибензиламино)циклопропил]пропановая кислота При перемешивании к раствору t-BuOK (2,92 г, 26,022 ммоля) в t-BuOH (40,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли I₂ (2,48 г, 9,76 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 10°С в течение 30 мин. К полученной выше смеси при 25°С по каплям добавляли H₂O (0,18 г, 9,99 ммоля). К реакционной смеси при 25°С в течение 10 мин по каплям добавляли 4-[1-(дибензиламино)циклопропил]бутан-2-он (1,00 г, 3,25 ммоля) в t-BuOH (10,00 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°С в течение еще 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с

помощью EtOAc (3×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 40% В) и получали искомое соединение (730 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,29-7,20 (m, 10H), 3,78-3,74 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 0,67-0,62 (m, 2H), 0,40-0,35 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 310,1$.

Стадия 6 - 3-[1-(Дибензиламино)циклопропил]пропенамид

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 3-[1- (дибензиламино)циклопропил]пропановой кислоты (590,00 мг, 1,91 ммоля) и NH₄Cl (202 мг, 3,82 ммоля) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при 25°C порциями добавляли ТЭА (0,795 мл, 5,73 ммоля) и ГАТУ (1,088 г, 2,87 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 50% В до 80% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 73% В) и получали искомое соединение (470 мг, 80%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,26-7,14 (m, 10H), 6,75 (широкий, 2H), 3,73-3,68 (m, 4H), 2,12-2,06 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 2H), 0,39-0,32 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 309,1$.

Стадия 7 - 3-(1-Аминоциклопропил)пропенамид

При перемешивании к раствору 3-[1-

(дибензиламино)циклопропил]пропанамида (230,00 мг, 0,746 ммоля) в МеОН (7,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли Рd/С (100,00 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном

давлении и получали искомое соединение (90 мг) в виде почти белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, метанол- d_{4}) δ 2,42-2,34 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 2H), 0,60-0,53 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 129,1.

(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт DC)

Стадия 1 - Метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-

5

10

15

20

25

бутоксикарбонил)амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоксилат

При перемешивании к раствору (2S)-2-[(трет-

бутоксикарбонил)амино]пропановой кислоты (5,00 г, 26,43 ммоля) и метил-(2S)пирролидин-2-карбоксилатгидрохлорида (5,69 г, 34,35 ммоля) в ДМФ (50,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ДИЭА (13,66 г, 105,7 ммоля) и НВТИ (13,03 г, 34,35 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5 x100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5×250 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-40% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 35% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (7,38 г, выход 93%) в виде желтого масла. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,95 (d_7 J = 7,5 Гц, 1H), 4,36-4,32 (m_7 1H), 4,29-4,25 (m_7 1H), 3,68-3,64 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,58-3,52 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,85-1,81 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,19-1,13 (m, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z):

Стадия 2 - (2S)-1-[(2S)-2-[(трет-

 $[(M+H)]^+ = 301,1.$

Бутоксикарбонил)амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]пропаноил]пирролидин-2-карбоксилата (7,30 г, 24,31 ммоля,) в ТГФ (70,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли LiOH (4,66 г, 194,44 ммоля) и H_2O (70,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 10-30% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 28% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5,41 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 4 d) 4 d (4 d) 4 d, 4 d,

5

10

15

20

25

(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2циклогексилацетил]пирролидин-2-карбоновая кислота (промежуточный продукт DD)

Стадия 1 - Метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2циклогексилацетил]пирролидин-2-карбоксилат

К раствору (S)-[(трет-бутоксикарбонил)амино](циклогексил)уксусной кислоты (5,00 г, 19,43 ммоля) и метил-(2S)-пирролидин-2-карбоксилатгидрохлорида (4,18 г, 25,26 ммоля) в ДМФ (50,00 мл) при КТ по каплям добавляли ДИЭА (12,8 мл, 77,72 ммоля) и порциями добавляли НВТИ (9,58 г, 25,26 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения к смеси добавляли воду (100 мл), затем смесь экстрагировали с помощью EtOAc (5×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (5×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования

фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (6,57г, выход 92%) в виде желтого масла. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,87-6,76 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,07 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 3,90-3,72 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,59-3,51 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 1H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,80-1,55 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,13 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 1,05-0,87 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)] $^{+}$ = 369,2.

Стадия 2 - (2S)-1-[(2S)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-2циклогексилацетил]пирролидин-2-карбоновая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси метил-(2S)-1-[(2S)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-2-циклогексилацетил]пирролидин-2-карбоксилата (6,59 г, 17,89 ммоля) в ТГФ (70,00 мл) при КТ по каплям добавляли LiOH (3,43 г, 143,08 ммоля) в H_2O (70,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-35% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 21% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,76 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,75-11,65 (m, 1H), 6,76 (d, J $= 8.5 \Gamma \mu$, 1H), 4,30-4,19 (m, 1H), 4,12-3,98 (m, 1H), 3,83-3,69 (m, 1H), 3,63-3,52 (m, 1H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,03-1,84 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,25-1,08 (m, 4H), 1,04-0,90 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ =$ 355,2.

Бензил-(1S,4S)-4-(((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)метил)циклогексан-1-карбоксилат (промежуточный продукт DE) и бензил-(1R,4R)-4-(((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)метил)циклогексан-1-карбоксилат (промежуточный продукт DF)

Стадия 1 - Метил-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилат

5

10

15

При перемешивании к смеси 3-(5-амино-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (50,00 мг, 0,182 ммоля, промежуточный продукт DY) и метил-4-формилциклогексан-1-карбоксилата (34,13 мг, 0,201 ммоля) в МеОН (1,00 мл) и ДМФ (1,00 мл) при КТ порциями добавляли NaBH₃CN (22,91 мг, 0,365 ммоля) и АсОН (54,74 мг, 0,912 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-65% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (30 мг, выход 61%) в

виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 6,83-6,75 (m, 1H), 6,42-6,36 (m, 1H), 6,32-6,26 (m, 1H), 5,78-5,36 (m, 1H), 5,24 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,37-2,19 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 5H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,08-0,96 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 429,2$.

Стадия 2 - Бензил-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилата (50,00 мг, 0,117 ммоля) в бензиловом спирте (1,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли Ті(Оі-Рг)4 (8,29 мг, 0,029 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 1 ч. После завершения реакционной смеси давали охладиться до КТ. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-80% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 67% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (650 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,)ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,72-7,28 (m, 5H), 6,79 (d, J = 8,3 Γ ц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 8,2 \Gamma \mu$, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 5,27 (dd, $J = 12,4,5,3 \Gamma \mu$, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,85-2,76 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,37-2,19 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 5H), 1,68-1,53 (m, 2H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,08-0,96 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 505,2$.

Стадия 3 - Бензил-(1S,4S)-4-(((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)метил)циклогексан-1-карбоксилат и бензил-<math>(1R,4R)-4-(((1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)амино)метил)циклогексан-1-карбоксилат

Смесь, содержащую бензил-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилат (750 мг), разделяли с помощью НЖХ с использованием следующих условий: колонка: CHIRAL ART Cellulose-SB, 3×25 см (5 мкм); подвижная фаза A:МТБЭ (0,1% ДЭА), подвижная фаза B:MeOH; скорость потока:45 мл/мин; градиентный

режим: от 15 В до 15 В за 20 мин; 220/254 нм; ВУ 1=13,1; ВУ 2=14,3; ВУ 3=15,5. Абсолютные стехиометрические конфигурации диастереоизомеров приписывали произвольно. Фракции, соответствующие первому пику (ВУ 1=13,1 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали 320 мг (R-конфигурация, приписана произвольно). Фракции, соответствующие второму пику (ВУ 2=14,3 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали 100 мг (S-конфигурация и цис-изомер, приписано произвольно). Фракции, соответствующие третьему пику (ВУ 3=15,5 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали 210 мг (S-конфигурация и транс-изомер, приписано произвольно).

5

10

15

20

25

30

320 мг Вещества (R-конфигурация, приписана произвольно) повторно разделяли с помощью НЖХ с использованием следующих условий: колонка: CHIRALPAK IA, 3×25 см (5 мкм); подвижная фаза А: МТБЭ, подвижная фаза В: EtOH; скорость потока:45 мл/мин; градиентный режим: от 50 В до 50 В за 30 мин; 220/254 нм; ВУ 11=9,2; ВУ 12=17,2.

Фракции, соответствующие первому пику (ВУ 11= 9,2 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали 80 мг (R-конфигурация и цис-изомер, приписано произвольно). Фракции, соответствующие второму пику (ВУ 12=17,2 мин) собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали 170 мг (R-конфигурация и транс-изомер, приписано произвольно).

Фракции, соответствующие первому пику (ВУ 2=14,3 мин и ВУ 11=9,2 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали бензил-(1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилат (180 мг) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,71-2,59 (m, 3H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,71-2,52(m, 5H), 1,29-1,18 (m, 2H).; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 505,2.

Фракции, соответствующие второму пику (ВУ 3=15,5 мин и ВУ 12=17,2 мин), собирали, выпаривали с помощью роторного испарителя в вакууме и получали бензил-(1r,4r)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилат(380 мг) в виде белого

твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,04 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,39-5,32 (m, 1H), 5,27 (dd, J = 12,4, 5,3 Гц, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,28 (s, 3H),) 2,92-2,82 (m, 2H),2,68-2,59 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 5H), 1,62-1,48 (m, 1H), 1,42-1,21 (m, 3H), 1,08-0,96 (m, 2H).; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+}$ = 505,2.

(1S,4S)-4-([[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоновая кислота (промежуточный продукт DG)

10

15

20

25

5

В круглодонной колбе объемом 50 мл к раствору бензил-(1S,Ss)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилата (180,00 мг) в ТГФ (10,00 мл) в атмосфере азота добавляли Рd/С (10 мас.%, 20 мг). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смеси фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (140 мг, выход 95%) в виде почти белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,4, 1H), 5,35 (s, 1H), 5,23 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 2H), 2,73-2,56 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,69-1,58 (m, 3H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 415,2.

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт DH)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси (1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (140,00 мг, 0,338 ммоля, промежуточный продукт DG), PyBOP (228,52 мг, 0,439 ммоля) и ТЭА (0,14 мл, 1,013 ммоля) в ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат (126,86 мг, 0,372 ммоля, промежуточный продукт АF). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения остаток непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (180 мг, выход 72%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (d, J = $8.5 \Gamma \text{u}$, 1 H), $6.70 \text{ (d, J} = 7.7 \Gamma \text{u}$, 1 H), 6.39 (s, 1H), $6.29 \text{ (d, J} = 8.4 \Gamma \text{u}$, 1 H), 5.23 (dd, J) $J = 12.8, 5.3 \Gamma \mu$, 1H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.62

(s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,03-,90 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,07-0,92 (m, 4H); XX/MC (YP, YZ): YZ: YZ:

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1s,4s)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоксилата (180,00 мг, 0,244 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли триметилсиланолат калия (62,59 мг, 0,488 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-І, 20-40 мкм, 80 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-45% В за 25 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 35% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (95 мг, выход 54%) в виде почти белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц. ДМСО- d_6) δ 12,25 (s, 1 H), 11,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Γ ц, 1H), 6,70 $(d, J = 7.7 \Gamma \mu, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.29 (d, J = 8.4 \Gamma \mu, 1H), 5.23 (dd, J = 12.8, 5.3 \Gamma \mu, 1H)$ 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,03-,90 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,82-1,67 (m, 7H), 1,42 (s, 9H), 1,29-1,22 (m, 3H), 1,07-0,92 (m, 4H); ЖХ/МС $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z}): [(\text{M}+1)]^+ = 724.4.$

(1R,4R)-4-([[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоновая кислота (промежуточный продукт DI)

OBn
$$Pd/C, H_2$$
 $T\Gamma\Phi$ HN O

В круглодонной колбе объемом 50 мл к раствору бензил-(1R,4R)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексан-1-карбоксилата (380,00 мг, промежуточный продукт DF) в ТГФ (20,00 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (10 мас.%, 38 мг). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (295 мг, выход 94%) в виде почти белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,00 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 6,79 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,28 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,25 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,92-2,82 (m, 3H), 2,73-2,50 (m, 2H), 2,47-2,42 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,66-1,58 (m, 3H), 1,48-1,40 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)] $^{+}$ = 415,2.

5

10

15

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1R,4R)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт DJ)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1r,4r)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

5

10

15

20

При перемешивании к смеси (1R,4R)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил амино метил) циклогексан-1-карбоновой кислоты (295,00 мг, 0,712 ммоля, промежуточный продукт DI), PyBOP (481,52 мг, 0,925 ммоля) и ТЭА (0,3 мл, 2,14 ммоля,) в ДМА (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат (267,30 мг, 0,783 ммоля, промежуточный продукт АF). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 33-50% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 44% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (350 мг, выход 67%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (d, J = $8,4 \Gamma \mu$, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,29 (d, $J=8,4 \Gamma \mu$, 1H), 5,23 (dd, J=12,5,5,4Гц, 1H),, 4,57 (s, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,28 (s,

3H), 3,03-2,90 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,28-2,21 (m 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 3,2 \Gamma \mu$, 4H), 1,07-0,92 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 738,4$.

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1r,4r)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[(1R,4R)-4-([[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]амино]метил)циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоксилата (350,00 мг, 0,474 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли триметилсиланолат калия (121,71 мг, 0,949 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали. Затем остаток очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-45% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 36% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (233 мг, выход 68%) в виде почти белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц. ДМСО- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Γ ц, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 8,4 \Gamma \mu$, 1H), 5,23 (dd, $J = 12,5,5,4 \Gamma \mu$, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,34-4,29 (m, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 4H), 2,87-2,75 (m, 3H), 2,70-2,55 (m, 3H), 2,28-2,21 (m 1H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 6H), 1,42 (s, 9H), 1,25 (d, $J = 3,2 \Gamma \mu$, 4H), 1,07-0,92 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ =$ 724,4.

(5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(2-метилпропаноил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота (промежуточный продукт DK)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-метилпропаноил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилат

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(третбутоксикарбонил)амино]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8карбоксилата (250,00 мг, 0,732 ммоля, промежуточный продукт АF) в ДХМ (2,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли изобутирилхлорид (117,03 мг, 1,098 ммоля) и ТЭА (0,3 мл, 2,2 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (279,5 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,10 (s, 1H), 5,84 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,40-3,06 (m, 2H), 2,43-2,28 (m, 1H), 2,22-1,95 (m, 3H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,29- $1,14 \text{ (m, 6H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ = 412,3.$

Стадия 2 - (5S,8S,10aR)-5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-3-(2-метилпропаноил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновая кислота

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-метилпропаноил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксилата (270 мг) в ТГФ (5,00 мл) при КТ по каплям добавляли LiOH (130,14 мг, 5,43 ммоля) и H₂O (5,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный

режим: 20-40% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 38% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (218 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,05 (s, 1H), 5,85 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 4,58-4,54 (m, 2H), 4,17-4,13 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,30-3,26 (m, 2H), 3,16-3,06 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,13 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 398,3.

5

10

15

20

25

(2S)-2-Амино-N-[(2-хлор-4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамид (промежуточный продукт DL)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутановой кислоты (400,00 мг, 1,62 ммоля) и 1-(2-хлор-4метансульфонилфенил) метанамина (428,19 мг, 1,95 ммоля, промежуточный продукт DZ) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли РуВОР (1098,84 мг, 2,11 ммоля) и ТЭА (493,08 мг, 4,87 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения остаток непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 5 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 33% В - 45% В за 20 мин; детектирование: 220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 39% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (700 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57-8,51 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,63-7,58 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 4,46-4,31 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 1H), 3,28 (s,

3H), 2,20-2,09 (m, 2H), 1,97-1,69 (m, 2H), 1,41 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 448,1$.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(2-хлор-4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамид трифторуксусной кислоты

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамата (700,00 мг, 1,56 ммоля) в ДХМ (4,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли ТФК (20,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (500 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41-9,32 (m, 1H), 8,48-8,40 (m, 3H), 8,05-7,98 (m, 1H), 7,91-7,85 (m, 1H), 7,78-7,71 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 4,64-4,30 (m, 2H), 4,07-3,86 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,28-2,21 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 348,0.

(2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]пентандиамид (промежуточный продукт DM)

5

10

15

20

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(1S)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]карбамоил]пропил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (250,00 мг, 1,02 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-85-7) и ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (0,42 мл, 3,05 ммоля) и порциями добавляли (1S)-1-(4-метансульфонилфенил)этанамин (242,75 мг, 1,22 ммоля, регистрационный №

CAS: 1212202-62-4). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 60мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (290 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,91-7,86 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 2H), 7,47-7,42 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,34-2,20 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 1H), 1,49 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,44 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 428,2.

Стадия 2 - (2S)-2-Амино-N-[(1S)-1-(4-

5

10

15

20

25

метансульфонилфенил)этил]пентандиамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[(1S)-1-(4-метансульфонилфенил)этил]карбамоил]пропил]карбамата (290,00 мг, 0,68 ммоля) в ТГФ (8,00 мл) при КТ по каплям добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (8,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O (30,00 мл) и получали искомое соединение (200 мг, выход 81%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33-9,28 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 2H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,64-7,58 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,08-4,97 (m, 1H), 3,20 (s, 3H),3,94-3,84 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 2H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,42 (d, J = 7,0 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+$ = 328,1.

3-[5-(3-Бромпропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6дион (промежуточный продукт DN)

Стадия 1 - 3-(5-[3-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ин-1-ил]-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

5

10

15

При перемешивании к раствору 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (8,38 г, 24,78 ммоля, промежуточный продукт ВІ) и трет-бутилдиметил(проп-2-ин-1-илокси)силана (12,67 г, 74,39 ммоля) в ДМСО (36,00 мл) и ТЭА (18,00 мл, 129,50 ммоля,) при КТ добавляли СиІ (471,96 мг, 2,48 ммоля) и Рd(РРh₃)₄ (2,87 г, 2,48 ммоля). Полученную смесь трижды продували азотом и перемешивали в атмосфере азота при 85°С в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ, затем концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-70% В за 35 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 67% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,6 г, выход 43%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,14-7,12 (m, 2H), 5,42-

5,35 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,94-2,59 (m, 4H), 0,90 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 428,2.

Стадия 2 - 3-[5-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

5

10

15

20

25

30

Смесь 3-(5-[3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]проп-1-ин-1-ил]-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,30 г, 5,38 ммоля) и ТБАФ (тетрабутиламмонийфторид, 2,81 г, 10,75 ммоля) в ТГФ (15,00 мл) перемешивали в атмосфере N_2 при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ЭА:ДХМ (1:1) и получали искомое соединение (1,5 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,03 (s, 1H),7,08-6,92 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 5,35-5,4 (m, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,90-2,54 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 314,1$.

Стадия 3 - 3-[5-(3-Гидроксипропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору 3-[5-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)-3-метил-2оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (1,00 г, 3,19 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Рd/С (10 мас.%, 1,50 г). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью Н2, затем ее гидрировали в атмосфере подаваемого из баллона H₂ (~1 атм.) при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакции Рd/С отфильтровывали через целит и осадок на фильтре промывали с помощью TГФ (3×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали неочищенный продукт. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-35% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 21% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,1 г, количественный выход) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,07 (s, 1H), 7,06-6,96 (m, 2H), 6,90-6,82 (m, 1H), 5,45-5,17 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,33-3,31 (m, 2H),

Стадия 4 - 3-[5-(3-Бромпропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

5

10

15

20

 $(\text{M} \ni \text{P}, \text{m/z}): [(\text{M} + \text{H})]^+ = 382.1.$

При перемешивании к раствору 3-[5-(3-гидроксипропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,10 г, 3,47 ммоля) и СВг₄ (3,45 г, 0,01 ммоля) в ДХМ (15,00 мл) и ТГФ (15,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли РРh₃ (2,27 г, 0,009 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ЭА:ДХМ:ПЭ (2:1:1) и получали искомое соединение (1 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8 11,08 (s, 1H), 7,08-7,00 (m, 3H), 6,95-6,86 (m, 2H), 5,41-5,29 (m, 1H), 3,54-3,51 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,77-2,73 (m, 2H), 2,15-2,10 (m, 2H); ЖХ/МС

(4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]фенокси)пентанамид (промежуточный продукт DO)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

В сосуд объемом 8 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (172,61 мг,

0,154 ммоля), 3-[5-(3-бромпропил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1ил]пиперидин-2,6-дион (1,17 г, 3,077 ммоля, промежуточный продукт DN), третбутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат (1297,63 мг, 3,08 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных 5 для получения промежуточного продукта С), трис(триметилсилил)силан (765,13 мг, 3,08 ммоля) и безводный карбонат натрия (978,38 мг, 9,23 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 4 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли $NiCl_2$ -глим (67,61 мг, 0,308 ммоля) и 4,4'-ди-третбутил-2,2'-бипиридин (82,59 мг, 0,308 ммоля). Сосуд с катализатором 10 герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 10 мл ДМЭ. Раствор прекатализатора обрабатывали ультразвуком или перемешивали в течение 5 мин, затем в реакционный сосуд шприцем добавляли 10 мл (0,5 мол.% катализатора, 2,5 мкмоля, 0,005 экв.). Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд 15 герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт в течение 16 ч (при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C). Реакцию останавливали путем выдерживания смеси на воздухе и смесь концентрировали 20 в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-50% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 41% В) и концентрировали при пониженном давлении и 25 получали искомое соединение (340 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,97-6,87 (m, 2H), 6,85-6,67 (m, 2H), 5,41-5,27 (m, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H), 3,84-3,70 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,75-2,72 (m, 2H), 2,71-2,58 (m, 4H), 2,16-2,11 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 4H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,38 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 30 $[(M+H)]^+ = 642.3.$

Стадия 2 - (4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-[3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пропил]фенокси)пентанамидгидрохлорид При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{3-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

ил]пропил} фенокси) бутан-2-ил] карбамата (270 мг, 0,42 ммоля) в ДХМ (15,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли раствор 4 М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et_2O (20,00 мл) и получали искомое соединение (290 мг, выход 95%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,08 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 2H), 7,49-7,42 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,06-7,03 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 1H), 6,91-6,84 (m, 1H), 5,39-5,31 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,33-3,32 (m, 2H), 2,96-2,85 (m, 1H), 2,78-2,59 (m, 6H), 2,38-2,23 (m, 2H), 2,04-1,84 (m, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 542,3$.

5

10

15

20

25

3-[3-Метил-2-оксо-5-(пент-4-ен-1-ил)-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6дион (промежуточный продукт DP)

При перемешивании к раствору метилтрифенилфосфонийбромида (4,88 г, 13,66 ммоля) в ТГФ (30 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли t-ВиОК (10,02 мл, 10,02 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°С в течение 30 мин. К полученной выше смеси при 0°С порциями добавляли 4-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутаналь (3 г, 9,11 ммоля, промежуточный продукт ЕА). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение еще 2 ч. После завершения реакцию при КТ останавливали водой (80 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью ЭА (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью ПЭ/ЭА (от 10:1 до 1:1), и получали искомое соединение (2,2 г, выход 74%) в виде светло-коричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,63 (s, 1H), 6,92-6,83 (m, 2H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,87-5,83 (m, 1H), 5,25-5,21 (m, 1H), 5,08-

4,98 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H); $\mathbb{W}X/MC$ ($\mathbb{W}P$, \mathbb{W}/\mathbb{Z}): $[(M+H)]^+ = 328,4$.

(4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)пентанамид (промежуточный продукт DQ)

5

10

15

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-{2-хлор-3-[(1E)-5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пент-1-ен-1-ил]фенокси}бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к раствору 3-[3-метил-2-оксо-5-(пент-4-ен-1-ил)-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,22 г, 3,73 ммоля, промежуточный продукт DP), Pd(dtbpf)Cl₂ (0,24 г, 0,37 ммоля) и трет-бутил-N-[(2S)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (1,57 г, 3,73 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-3, описанных для получения промежуточного продукта С) в ДМА (15 мл) на воздухе при КТ добавляли ТЭА (1,55 мл, 11,18 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 100°С в течение 3 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А:

вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (780 мг, выход 31%) в виде светлокоричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59-8,53 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 1H), 6,96-6,69 (m, 4H), 6,45-6,41 (m, 1H), 5,74-5,70 (m, 1H), 5,28-5,19 (m, 1H), 4,08-4,04 (m, 3H), 3,47-3,37 (m, 3H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,79-2,67 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 3H), 2,26-2,22 (m, 2H), 2,09-2,03 (m, 4H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 13H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 668,3.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-{2-хлор-3-[(1E)-5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пент-1-ен-1-ил]фенокси}бутан-2-ил]карбамата (780 мг, 1,17 ммоля) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота добавляли Рd/С (124,23 мг, 0,117 ммоля). Реакционную смесь дегазировали в вакууме и несколько раз продували с помощью H₂, затем реакционную смесь гидрировали в атмосфере подаваемого из баллона H₂ (~1 атм.) при 25°С в течение 16 ч. После завершения реакции Рd/С отфильтровывали через целит. Осадок на фильтре промывали с помощью ТГФ (3×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (660 мг, выход 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 3H), 1,49-1,40 (m, 11H); ЖХ/МС (ИЭР, м/z): [(М+H)]⁺ = 670,2.

Стадия 3 - (4S)-4-Амино-5-(2-хлор-3- $\{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил<math>\}$ фенокси)пентанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамата (660 мг, 0,99 ммоля) в ДХМ (6,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После

завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с Et_2O (2×10 мл) и получали искомое соединение (700 мг, выход 94%) в виде светло-коричневого твердого вещества.
¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,94-6,90 (m, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,25-4,22 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,87-3,81 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,93-2,89 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,66-2,59 (m, 4H), 2,34-2,30 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 4H), 1,40-1,36 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 570,2$.

(2S,4R)-4-Гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

5

10

15

20

25

ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (промежуточный продукт DR)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]метил]карбамат

К раствору трет-бутил-N-[(4-бромфенил)метил]карбамата (136 г, 475 ммолей) и 4-метилтиазола (56,54 г, 570 ммолей) в ДМФ (1200 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли АсОК (93,28 г, 950 ммолей) и Pd(OAc)₂ (10,67 г, 47,52 ммоля). Смесь перемешивали при 90°С в течение 16 ч. После завершения полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOAc (3×300 мл). Полученную смесь разбавляли с помощью H₂O (500 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×300 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью CH₂Cl₂/MeOH (от 20:1 до 10:1) и получали искомое соединение (96 г, выход 66%) в виде желтого твердого вещества. ¹H

ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,68 (s, 1H),7,50-7,34 (m, 5H), 4,41-4,33 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 305,5$.

Стадия 2 - 1-[4-(4-Метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метанамингидрохлорид К раствору трет-бутил-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]метил]карбамата (96,00 г, 315,36 ммоля) в 1,4-диоксане (500,00 мл) при 0°С по каплям добавляли 4 М раствор HCl (газообразный) в 1,4-диоксане (500,00 мл). Затем смесь перемешивали при 25°С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (80 г) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,81-7,70 (m, 5H) 4,28-4,21 (m, 2H), 2,65 (s, 3H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+} = 205,3$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

К раствору 1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метанамингидрохлорида (95,00 г, 394,60 ммоля) и (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4гидроксипирролидин-2-карбоновой кислоты (91,25 г, 394,6 ммоля, регистрационный № CAS: 13726-69-7) в ДХМ (1200 мл) при 0°C добавляли ГАТУ (180,05 г, 473,5 ммоля) и ТЭА (164,5 мл, 1183 ммоля). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию в полученной смеси останавливали с помощью H₂O (500 мл) и смесь экстрагировали с помощью CH₂Cl₂ (3×500 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×300 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (от 20:1 до 10:1), и получали искомое соединение (160 г, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,87-8,82 (m, 1H), 8,51-8,45 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 4H), 5,05-5,00 (m, 1H), 4,38-4,27 (m, 2H), 3,44-3,25 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 1H), 1,18 (s, 9H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{U}P$, \mathbb{m}/\mathbb{z}): $[(M+H)]^+ = 418,2$.

Стадия 4 - (2S,4R)-4-Гидрокси-N-[[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

К раствору трет-бутил-(2S,4R)-4-гидрокси-2-([[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]метил]карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (160,00 г, 383,2 ммоля)

в 1,4-диоксане (500,00 мл) при 0°С добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (500,00 мл). Затем смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в вакууме и получали искомое соединение (120 г, выход 89%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,28 (s, 1H), 9,41-9,36 (m, 1H), 9,26-9,20 (m, 1H), 8,71-8,65 (m, 1H), 7,54-7,46 (m, 2H), 7,54-7,46 (m, 2H), 4,48-4,38 (m, 3H), 3,38-3,31 (m, 1H), 3,06-3,01 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,01-1,87 (m, 1H), 1,25-1,19 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 318,2.

5

10

15

20

3-[5-(5-Гидроксипентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DS)

Стадия 1 - 3-[5-(5-Гидроксипент-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (12,00 г, 35,49 ммоля, промежуточный продукт ВІ) и пент-4-ин-1-ола (8,96 г, 106 ммолей)) в смеси ТЭА (30,00 мл)/ДМСО (60,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли СиІ (675,83 мг, 3,549 ммоля) и Pd(PPh₃)₄ (4,10 г, 3,55 ммоля). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 90°С в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ, фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью СН₂Сl₂ (2×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А:

вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-45% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 29% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (9,0 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ 11,10 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,1 Гц, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 5,37 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,52 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,96-2,80 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,46 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,77-1,66 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 342,2.

5

10

15

20

Стадия 2 - 3-[5-(5-Гидроксипентил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

В круглодонной колбе объемом 250 мл к раствору 3-[5-(5-гидроксипент-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (9,00 г, 26,37 ммоля) в ТГФ (120,00 мл) в атмосфере азота добавляли Pd/C (2,81 г, 2,64 ммоля, 10 мас.%). Смесь гидрировали в атмосфере водорода при подаче водорода из баллона при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (8,5 г, выход 93%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,89-6,85 (m, 1H), 5,37 (dd, J = 12,5, 5,4 Гц, 1H), 4,37 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,43-3,38 (m, 2H), 2,91-2,87 (m, 3H), 2,69-2,65 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^{+}$ = 346,2.

5-[3-[(2R)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановая кислота (промежуточный продукт DT)

Стадия 1 - Метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутаноат

5

10

15

При перемешивании к раствору (2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутановой кислоты (30,00 г, 121,82 ммоля, регистрационный № CAS: 61348-28-5) и МеОН (24,7 мл, 609,202 ммоля) в ДХМ (500,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли ДЦК (30,16 г, 146,2 ммоля) и ДМАП (1,49 г, 12,2 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре промывали с помощью ДХМ (100 мл×3). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (40:1) и получали искомое соединение (30 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,18-4,14 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,16-2,04 (m, 1H), 1,97-1,83 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 1H), 1,46(s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 261,1.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1-гидроксибутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси метил-(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутаноат (30,00 г, 115,3 ммоля) в МеОН (150,00 мл) и ТГФ (150,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли NaBH₄ (8,72 г, 231 ммоль). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч.

После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью CH₂Cl₂/MeOH (10:1) и получали искомое соединение (20 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,23 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,52-6,43 (m, 1H), 4,59-4,52 (m, 1H), 3,31-3,17 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,39 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+1)]⁺ = 261,1.

Стадия 3 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1-(метансульфонилокси) бутан-2-ил]карбамат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1-

15 гидроксибутан-2-ил]карбамата (10,00 г, 43,05 ммоля) и ТЭА (11,96 г, 86,08 ммоля) в ТГФ (150,00 мл) в атмосфере азота при 0°C по каплям добавляли раствор Ms-Cl (5,92 г, 51,7 ммоля) в $T\Gamma\Phi$ (150,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли до рН=6 с помощью 1 М водного раствора НС1. 20 Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение ($10 \, \text{г}$, выход 75%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР ($300 \, \text{г}$ МГц, метанол- d_4) δ 4,24-4,13 (m, 2H), 3,89-3,78 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,38-2,23 25 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H),1,46 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М +1)]⁺ = 311,0.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(2R)-1-(3-бром-2-хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-4-карбамоил-1- (метансульфонилокси)бутан-2-ил]карбамата (5,00 г, 16,11 ммоля) и 3-бром-2-хлорфенола (3,34 г, 16,1 ммоля) в ДМФ (40,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли Cs_2CO_3 (10,50 г, 32,23 ммоля) и NaI (1,21 г, 8,07 ммоля). Полученную

смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 16 ч. После завершения смеси давали охладиться до КТ. Полученную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2CI_2/MeOH$ (10:1) и получали искомое соединение (4,6 г, выход 68%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,23 (dd, J = 8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,3 Гц, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,43 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 421,1, 423,0.

5

10

15

20

25

30

Стадия 5 - Метил-5-[3-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пент-4-иноат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-1-(3-бром-2хлорфенокси)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (3,50 г, 8,30 ммоля) и метилпент-4-иноата (2,79 г, 24,9 ммоля) в ДМСО (20,00 мл) и ТЭА (14,00 мл, 138,4 ммоля) в атмосфере азота при КТ добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (0,96 г, 0,83 ммоля) и CuI (0,16 г, 0,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 85°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,97 г. выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7.19-7.05 (m, 2H), 6.90-6.81 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,13-3,97 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 2H), 2,61-2,46 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 1H), 1,48 (s, 9H); ЖХ/МС $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z}): [(\text{M} + 1)]^+ = 453, 1.$

Стадия 6 - Метил-5-[3-[(2R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентаноат При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2R)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пент-4-иноата (1,97 г, 4,35 ммоля) в MeOH (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли PtO_2 (148 мг, 0,652 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25° С в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×5,00 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,84 г, выход 93%) в виде желтого масла. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,14 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,82-6,70 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,13-3,98 (m, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,82-2,73 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 4H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,79-1,59 (m, 4H), 1,48 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 457,1$.

Стадия 7 - 5-[3-[(2R)-2-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]-4карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентановая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-5-[3-[(2R)-2-[(третбутоксикарбонил)амино]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентаноата (1,84 г, 4,03 ммоля) в ТГФ (20 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли раствор LiOH (0.96 г, 40.27 ммоля) в H_2O (10.00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли до рН=5 с помощью водного раствора НС1, затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Раствор очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 54% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,23 г. выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО d_6) δ 11,99 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 7,01-6,94 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 6,81 (d, $J = 8,4 \Gamma \mu$, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,92 (d, $J = 6,1 \Gamma \mu$, 2H), 3,81-3,72 (m, 1H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,28-2,19 (m, 3H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,90-1,78 (m,1H), $1,67-1,48 \text{ (m, 4H)}, 1,39 \text{ (s, 9H)}; \text{ } \text{ЖX/MC (ИЭР, m/z)}: [(M+1)]^+ = 443,1.$

(4R)-4-Аминопентанамид (промежуточный продукт DU)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2R)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамат При перемешивании к раствору (4R)-4-[(трет-

бутоксикарбонил)амино]пентановой кислоты (регистрационный № CAS: 214402-34-3) (3,70 г, 17,0 ммоля) в ДХМ (40,00 мл) в атмосфере N_2 при КТ порциями добавляли ТЭА (9,46 мл, 68,1 ммоля) и ГАТУ (8,42 г, 22,1 ммоля) и NH_4CI (1,09 г, 20,4 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью ПЭ/EtOAc (30~70%) и получали искомое соединение (2,9 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 6,54 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,42 (d, J = 58,2 Гц, 1H), 3,73 (s, 1H), 2,36-2,22 (m, 2H), 1,88-1,62 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,18 (d, J = 6,6 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 217,2$.

Стадия 2 - (4R)-4-Аминопентанамидгидрохлорид

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2R)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамата (2,90 г, 13,4 ммоля) в диоксане (15,00 мл) по каплям КТ добавляли 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (15,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et_2O и получали искомое соединение (2,2 г) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (широкий, 2H), 6,20 (s, 2H), 3,22-3,03 (m, 1H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,5 Гц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 117,2$.

трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(2R)-4-карбамоилбутан-2-ил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (промежуточный продукт DV)

При перемешивании к раствору (4R)-4-аминопентанамидгидрохлорида (1,00 г, 6,55 ммоля, промежуточный продукт DU) и (2S,11S)-6-бром-11-[(третбутоксикарбонил)амино]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7триен-2-карбоновой кислоты (3,34 г, 7,86 ммоля, промежуточный продукт АЅ) в ДМА (10,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ТЭА (4,56 мл, 32,8 ммоля) и РуВОР (5,11 г, 9,83 ммоля). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза A: вода $(0,1\% \text{ NH}_4\text{HCO}_3)$, подвижная фаза B: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: от 35% В до 55% В за 25 мин, 254 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 47% В) и получали искомое соединение (1,46 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,25-7,21 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,5) Гц, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,20-5,16 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,35-2,99 (m, 3H), 2,42-2,37 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 3H), 1,88-1,62 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,21 (d, J=6,6 Γ ц, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 523,2.$

5

10

15

20

(4S)-4-Амино-4-(1,3-бензотиазол-2-ил)бутанамид (промежуточный продукт DW)

Стадия 1 - Метил-4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бутаноат

5

10

15

При перемешивании к раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5метокси-5-оксопентановой кислоты (10,00 г, 38,27 ммоля) и бензотриазола (4,56 г, 38,3 ммоля) в ДХМ (40,00 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ДМАП (0,23 г, 1,88 ммоля) и ДЦК (5,92 г, 28,7 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/ л NH4HCO3), градиентный режим: от 20 до 42% за 30 мин; детектирование: $У\Phi$, 220 нм) и получали активированный сложный эфир. Затем активированный сложный эфир растворяли в ДХМ (50,00 мл) и диоксане (5,00 мл) и при 25°C добавляли 2аминотиофенол (4,79 г, 38,3 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 10 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде $(0,1\% \text{ NH}_4\text{HCO}_3)$, градиентный режим: от 15 до 52% за 30 мин; детектирование:

УФ, 220 нм) и концентрировали и получали искомое соединение (13 г, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,93-4,90 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,52 (d, J = 1,9 Гц, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 1H), 2,12-1,99 (m, 1H), 1,43 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 351,4$.

Стадия 2 - 4-(Бензо[d]тиазол-2-ил)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бутановая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору метил-4-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-((третбутоксикарбонил)амино)бутаноата (13,00 г, 37,10 ммоля) в ТГФ (100,00 мл) при КТ по каплям добавляли раствор LiOH (4,42 г, 185 ммолей) в H_2O (50,00 мл). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь подкисляли до pH=4 концентрированной HCl. Полученную смесь экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5 г, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,22 (s, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,98-7,65 (m, 1H), 7,90 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 4,94-4,92 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,08-1,94 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+=337,0$.

Стадия 3 - трет-Бутил-(4-амино-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксобутил)карбамат

При перемешивании к раствору (4S)-4-(1,3-бензотиазол-2-ил)-4-[(третбутоксикарбонил)амино]бутановой кислоты (5,60 г, 16,7 ммоля) и NH₄Cl (1,78 г, 0,033 ммоля) в ДМФ (50,00 мл) в атмосфере азота при 25°С порциями добавляли ТЭА (9,26 мл, 0,067 ммоля) и ГАТУ (8,23 г, 0,022 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (5 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиентный режим: от 30% В до 50% В за 25 мин, 254 нм; фракции,

содержащие искомый продукт, собирали при 44% B) и получали искомое соединение (2,3 г, выход 41%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,89 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 7,52-7,49 (m, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 3H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,42 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 336,7$.

Стадия 4 - трет-Бутил-N-[(1R)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3карбамоилпропил]карбамат и трет-бутил-N-[(1S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3карбамоилпропил]карбамат

5

10

15

20

25

30

Смесь, содержащую трет-бутил-N-[1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3карбамоилпропил карбамат (2,30 г) разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с использованием следующих условий: колонка: CHIRAL ART Amylose-C HEO, 3×25 см,5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 M NH₃-MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиентный режим: 40% В; 220 нм; ВУ 1=2,3; ВУ 2=2,5; инжектируемый объем:1 мл; количество пропусканий через колонку: 40; и получали трет-бутил-N-[(1R)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-карбамоилпропил]карбамат (1 г. выход 44%. ¹Н ЯМР $(400 \text{ M}\Gamma \text{ц}, \text{ метанол-d}_4) \delta 7,98-7,94 (m, 2H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H),$ 5,06-5,01 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 1H), 1,49 (s, 9H) (быстрее элюирующийся изомер) в виде белого твердого вещества и трет-бутил-N-[(1S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-карбамоилпропил]карбамат (480 мг, выход 21%, ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,00-7,94 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 5,07-5,02 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 3H), 2,24-2,13 (m, 1H), 1,49 (s, 9H) (медленнее элюирующийся изомер) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС $(M \ni P, m/z)$: $[(M+1)]^+ = 336,1$ для обоих изомеров.

Стадия 5 - (4S)-4-Амино-4-(1,3-бензотиазол-2-ил)бутанамидтрифторацетат При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-3-карбамоилпропил]карбамата (480,00 мг, 1,431 ммоля) в ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота при 25°С по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (450,00 мг) в виде почти белого полужидкого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,13-7,94 (m, 2H), 7,64-7,43 (m, 2H), 3,54-3,99 (m, 1H), 2,88-

2,73 (m, 1H), 2,57-2,43 (m, 2H), 2,37-2,25 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 236,1$.

4-Амино-4-метилпентанамид (промежуточный продукт DX) (регистрационный № CAS: 725233-37-4)

5

10

15

20

$$H_2N$$
 NH_2
 DX

3-(5-Амино-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион (промежуточный продукт DY)

$$O_2N$$
 — O_2N —

Стадия 1 - 1-[(4-Метоксифенил)метил]-3-(3-метил-5-нитро-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

Смесь 1-метил-6-нитро-3H-1,3-бензодиазол-2-она (4,00 г, 20,7 ммоля, регистрационный № CAS: 206431-05-2) и t-BuOK (3,25 г, 29,0 ммоля) в ТГФ (200,00 мл) и ДМФ (50,00 мл) перемешивали при КТ. К полученной выше смеси при КТ порциями добавляли 1-[(4-метоксифенил)метил]-2,6-диоксопиперидин-3-илтрифторметансульфонат (8,69 г, 22,8 ммоля, регистрационный № CAS: 2304754-47-8). Полученную смесь перемешивали при КТ в течение еще 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой (1000 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3×40 мл). Полученное твердое вещество сушили в сушильном шкафу при пониженном давлении и получали искомое соединение (8,3 г, выход 94%) в виде зеленого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,20-8,13 (m, 1H), 8,09-7,95 (m, 1H),

7,34-7,30 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,93-6,84 (m, 2H), 5,81-5,64 (m, 1H), 4,91-4,73 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 1H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,18-2,14 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 425,1$.

Стадия 2 - 3-(3-Метил-5-нитро-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-дион

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси 1-[(4-метоксифенил)метил]-3-(3-метил-5нитро-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (5 г, 12 ммолей) и толуола (25 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли метансульфоновую кислоту (25 мл, 390 ммолей). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли смесью воды со льдом (300 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали водой (3×20 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: АЦН в воде, градиентный режим: от 18 до 38% за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (1,7 г, выход 46%) в виде светло-коричневого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,18-7,94 (m, 2H), 7,40 (d, $J = 8,8 \Gamma \mu$, 1H), 5,54 (dd, $J = 12,7,5,4 \Gamma \mu$, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00-2,78 $(m, 1H), 2,81-2,61 (m, 2H), 2,14-2,08 (m, 1H); XX/MC (ИЭР, m/z): [(M +H)]^+ =$ 305,1.

Стадия 3 - 3-(5-Амино-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6дион

Смесь 3-(3-метил-5-нитро-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил)пиперидин-2,6-диона (2,80 г, 9,20 ммоля) и Fe (3,60 г, 64,5 ммоля) в EtOH (30,00 мл) и воде (5,00 мл) перемешивали в атмосфере азота при КТ. Затем добавляли NH₄Cl (4,92 г, 92,0 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 75°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 5 мМ NH₄NO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 100% В - 30% В за 25 мин; детектирование: 220

нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 20% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,1 г, выход 44%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 6,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,39 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 6,28 (dd, J = 8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,23 (dd, J = 12,8, 5,3 Гц, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,95-2,82 (m, 1H), 2,73-2,55 (m, 2H), 2,01-1,91 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M + H)]^{+} = 275,1$.

5

10

15

20

25

1-(2-Хлор-4-метансульфонилфенил)метанамин (промежуточный продукт DZ)

NC CI NaSMe
$$H_2O_2$$
 $T\Phi K$ NC CI H_2O_2 H_2O_3 H_2O_4 H_2O_5 H_3 H_3 H_3 H_4 H_5 H_5

Стадия 1 - 2-Хлор-4-(метилсульфанил)бензонитрил

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-фторбензонитрила (10,00 г, 64,28 ммоля) в ДМФ (20,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли метантиолат натрия (4,96 г, 70,7 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 80°С в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл) и водой (1×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×100 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-60% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 55% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (6 г, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d)

δ 7,54-7,49 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 2,52 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [M]+= 183,0.

Стадия 2 - 2-Хлор-4-метансульфонилбензонитрил

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-(метилсульфанил)бензонитрила (5,00 г, 27,2 ммоля) в ТФК (50,00 мл) в атмосфере азота при 0°С по каплям добавляли H₂O₂ (50,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 49% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,87 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,13-8,11 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,94-7,90 (m, 1H), 3,12 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М-H)]^{*} = 214,2.

Стадия 3 - 1-(2-Хлор-4-метансульфонилфенил)метанамин

При перемешивании к раствору 2-хлор-4-метансульфонилбензонитрила (4,50 г, 20,9 ммоля) в 7 М растворе NH₃ (газообразный) в MeOH (100,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли Ni Peneя (5,36 г, 62,6 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-35% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 20% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (2,9 г, выход 63%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 7,98-7,87 (m, 2H), 7,79-7,73 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 3,18 (s, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М-H)] = 218,0.

4-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутаналь (промежуточный продукт EA)

Стадия 1 - 3-[5-(4-Гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

5

10

15

20

При перемешивании к смеси 3-(5-бром-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1ил)пиперидин-2,6-диона (6,00 г, 17,7 ммоля, промежуточный продукт ВІ) и 3бутин-1-ола (3,73 г, 53,2 ммоля) в смеси ТЭА (15,00 мл)/ДМСО (30,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли CuI (337,92 мг, 1,774 ммоля) и Pd(PPh₃)₄ (2,05 г, 1,77 ммоля). Реакции в смеси давали протекать в атмосфере азота при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до КТ. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью CH₂Cl₂ (2×10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-І, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 18-40% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 26% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение $(4,5 \, \Gamma, \, \text{выход } 78\%)$ в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР $(400 \, \text{МГц}, \, \text{ДМСО-}$ d_6) δ 11,11 (s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 5,38 (dd, $J = 12.8, 5.3 \Gamma \mu$, 1H), 4,89-4,87 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,75-2,59 $(m, 2H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,06-2,00 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]^+ =$ 328,1.

Стадия 2 - 3-[5-(4-Гидроксибутил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион

При перемешивании к раствору 3-[5-(4-гидроксибут-1-ин-1-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (1,50 г, 4,58 ммоля) в смеси МеОН (25,00 мл)/НОАс (2,00 мл, 34,9 ммоля) в атмосфере азота при КТ добавляли Рd/С (487,66 мг, 0,458 ммоля, 10 мас.%). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при КТ в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (3×20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (1,2 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 6,90-6,87 (m, 1H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 1H), 2,82-2,57 (m, 4H), 2,10-1,93 (m, 1H), 1,69-1,56 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]_{+}^{+} = 332,2$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - 4-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]бутаналь

При перемешивании к смеси ЙБК (1521,04 мг, 5,432 ммоля) и АЦН (30,00 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ЙБК (1521,04 мг, 5,432 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при 80° С в течение 20 мин. После завершения смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ацетонитрилом (5×3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью $CH_2Cl_2/MeOH$ (10:1) и получали искомое соединение (500 мг, выход 84%) в виде желтой жидкости. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО- 1 d) 2 d 3 d $^$

Приготовление соединения и высевание клеток: Трансфицированные клетки А549 переносили из чашки в среду для клеточных культур и подсчитывали количество клеток. Клетки разводили культуральной средой до необходимой плотности и 30 мкл суспензии клеток (примерно 2000 клеток/лунка) добавляли в каждую лунку 384-луночного культурального планшета для клеток и планшет помещали в инкубатор и выдерживали при 37°C и 5% СО₂ в течение 24 ч. Соединения разводили с получением 10 мМ исходного

раствора и 12 мкл исходного раствора переносили в 384-луночный планшет НМО (низкий мертвый объем). Проводили 3-кратное разведение, всего готовили 10 доз, путем переноса 4 мкл соединения в 8 мкл ДМСО с помощью устройства для операций с жидкостями ТЕСАN (EVO200). 30 мкл Разведенного соединения переносили из планшета с соединениями в указанный планшет с клетками с использованием Echo550 и планшет помещали в инкубатор и выдерживали при 37°С и 5% СО₂ в течение 24 ч.

5

10

15

20

25

Детектирование: Планшеты извлекали из инкубаторов и приводили в равновесие при комнатной температуре в течение 15 мин. Перед проведением эксперимента реагент для детектирования Nano-Glo Hibit Lytic (Promega Cat# N3040) оттаивали и приводили в равновесие при комнатной температуре. В каждую предназначенную для проведения детектирования лунку добавляли 30 мкл реагента для детектирования Nano-Glo Hibit Lytic. Планшеты выдерживали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем их считывали с использованием EnSpire.

Анализ результатов: Значение оставшейся активности рассчитывали по следующей формуле:

оставшаяся активность (%) = $100\% \times (\text{Lum}_{\text{образец}}\text{-Lum}_{\text{OK}})/(\text{Lum}_{\Pi \text{K}}\text{-Lum}_{\text{OK}})$ ОК - отрицательный контроль, ПК - положительный контроль

Значения IC_{50} рассчитывали путем аппроксимации зависимости с использованием программного обеспечения Xlfit (v5.3.1.3), уравнение 201: fit = $(A+((B-A)/(1+((x/C)^D))))$; A: низ; B: верх; C: IC_{50} ; и D: угол наклона.

Результаты проводимого с использованием метки HiBiT исследования разложения STAT3 с использованием соединений, предлагаемых в настоящем изобретении, представлены в таблице 2. Буквенные обозначения DC_{50} для STAT3 включают: A (<0,01 мкM); B (0,01-0,1 мкM); C (0,1-1,0 мкМ) и D ((>1,0 мкМ)).

Таблица 2. Результаты проводимого с использованием метки HiBiT исследования разложения STAT3

I-№	Проводимое с использованием метки HiBiT разложение STAT3 в клетках A549 через 24 ч: среднее значение DC ₅₀ (мкМ), абсолютное, внешний контроль
I-1	A
I-2	A
I-3	A

I- №	Проводимое с использованием метки НіВіТ разложение
	STAT3 в клетках A549 через 24 ч: среднее значение
	DC ₅₀ (мкМ), абсолютное, внешний контроль
I-4	A
I-5	A
I-6	В
I-7	A
I-8	A
I-9	A
I-10	A
I-11	В
I-12	В
I-13	В
I-14	С
I-15	В
I-20	D
I-21	D
I-22	D
I-23	D
I-24	С
I-25	D
I-26	D
I-27	D
I-28	С
I-29	D
I-30	В
I-31	D
I-32	D
I-33	В
I-34	В
I-35	В
I-36	В
I-37	В
I-38	С
I-39	В
I-40	C
I-41	C
I-42	D
I-43	D
I-44	В
I-45	В
I-46	В
I-47	В
I-48	В
I-49	В
I-50	C
I-51	В
I-52	C
1 34	1~

I-№	Проводимое с использованием метки HiBiT разложение STAT3 в клетках A549 через 24 ч: среднее значение
	DC ₅₀ (мкМ), абсолютное, внешний контроль
I-53	A
I-54	A
I-55	В
I-56	С
I-57	В
I-58	В
I-59	В
I-60	В
I-61	В
I-62	В
I-63	A
I-64	D
I-65	D
I-66	A
I-67	С
I-68	В
I-69	A
I-70	В
I-71	В
I-72	В
I-73	В
I-74	В
I-75	D
I-76	В
I-77	A
I-78	A
I-79	A
I-80	A
I-81	В
I-82	D
I-83	D
I-84	D
I-86	D
I-87	D
I-88	D
I-89	D
I-96	D
I-97	D
I-98	D

Пример 2 (методика 1). Синтез 2-[[(3S,6S,10aS)-3-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-5-оксооктагидро-1H-

пирроло[1,2-а]азоцин-6-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-1)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(3S,6S,10aS)-3-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-5 [[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-5-оксооктагидро-1Нпирроло[1,2-а]азоцин-6-ил]карбамат

При перемешивании к смеси (3S,6S,10aS)-6-[(третбутоксикарбонил)амино]-5-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а]азоцин-3карбоновой кислоты (128,80 мг, 0,40 ммоля, промежуточный продукт А) и ГАТУ (150,04 мг, 0,40 ммоля) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям 5 добавляли ТЭА (99,83 мг, 1,0 ммоля) и порциями добавляли (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид (265,00 мг, 0,329 ммоля, промежуточный продукт D). Полученную смесь перемешивали в атмосфере 10 азота при КТ в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиентный режим: от 40 до 60% за 25 мин; детектирование: УФ, 254 нм) и получали искомое соединение (289,3 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества; 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,38 (d, $J = 7.8 \Gamma \mu$, 1H), 8,00 (d, $J = 8.3 \Gamma \mu$, 1H), 7,84 (d, $J = 9.2 \Gamma \mu$, 15 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,45-7,29 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,95-6,81 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,10 (d, J=3,3 Γ II, II), 4,94-4,90 $(m, 1H), 4.52 (d, J = 9.3 \Gamma \mu, 1H), 4.45-4.41 (m, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.19-4.17 (m, 1H),$ 4,11-4,08 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 1H), 3,94-3,85 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,27 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 3H), 20 1,94-1,74 (m, 4H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,59-1,50 (m, 9H), 1,43-1,31 (m, 12H), 1,33- $1,05 \text{ (m, 3H)}, 0,94 \text{ (s, 9H)}; ЖХ/МС (ИЭР, m/z): <math>[(M+1)]^+ = 1077,5.$

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-[[(3S,6S,10aS)-6-Амино-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а]азоцин-3-ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(3S,6S,10aS)-3-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-5-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а]азоцин-6-ил]карбамата (289,30 мг, 0,27 ммоля) в ТГФ (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь

концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (263 мг, выход 97%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,43 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,24-8,20 (m, 3H), 8,17 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,98 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,78-6,75 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 4,45-4,42 (m, 1H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,30-4,17 (m, 3H), 4,15-3,98 (m, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 2H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,38-2,09 (m, 4H), 2,08-1,84 (m, 4H), 1,84-1,64 (m, 5H), 1,63-1,45 (m, 8H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,93 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+$ = 977,4.

5

10

15

Стадия 3 - 2-[[(3S,6S,10aS)-3-[[(2S)-4-Карбамоил-1-[2-хлор-3-(4-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]бутил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-5-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а]азоцин-6-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфонат диаммония

При перемешивании к раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-(5-[3-[(2S)-2-

[[(3S,6S,10aS)-6-амино-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а]азоцин-3ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]пентанамидо)-3,3-20 диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (263,00 мг, 0,26 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (225,73 мг, 0,52 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (197,40 мг, 1,297 ммоля). 25 Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: C18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л NH_4HCO_3), градиентный режим: от 20 до 40% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (117,4 мг, выход 36%) в виде белого твердого вещества; 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,92-30 11,89 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89-8,87 (m, 1H), 8,73-8,63 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,8) Γ_{U} , 1H), 8,07-8,04 (m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,85 (d, J = 9,3 Γ_{U} , 1H), 7,47-7,28 (m, 6H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,01-6,95 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4.94-4.90 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 4.46-4.42 (m, 1H), 4.35-4.26 (m, 3H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 6H), 1,84-1,75 (m, 2H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,62-1,43 (m, 7H), 1,38 (d, J = 7,0 Γ ц, 3H), 0,94 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 1229,5$.

Таблица 3: Соединения, синтезированные по методике 1, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты

5

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	
I-2	F	A	1212,6 ^b	11,92 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89-8,85 (m, 1H), 8,73-8,68 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,8 Γμ, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,00-7,86 (m, 2H), 7,48-7,34 (m, 6H), 7,25-7,17 (m, 2H), 7,02-6,96 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,05-4,98 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Γμ, 1H), 4,44 (t, J = 8,0 Γμ, 1H), 4,36-4,27 (m, 3H), 4,15-4,07 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 2H), 3,64-3,60 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,13 (m, 5H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 8H), 1,73-1,62 (m, 3H), 1,61-1,46 (m, 2H), 1,38 (s, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-7	AA	A	1212,6	11,83 (s, 1H), 8,99-8,96 (m, 1H), 8,90-8,87 (m, 1H), 8,71-8,62 (m, 1H), 8,44-8,36 (m, 1H), 8,06-7,84 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 6H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,88-6,73 (m, 2H), 6,64-6,57 (m, 1H), 5,07-4,88 (m, 2H), 4,56-4,40 (m, 2H), 4,36-4,26 (m, 3H), 4,11-3,82 (m, 4H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,06-2,91 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,13 (m, 8H), 2,10-1,95 (m, 4H), 1,90-1,66 (m, 12H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,38 (d, J=7,0 Γц, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-8	BX	AF	1233,5	11,85 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,68-8,64 (m, 1H), 8,41-8,37 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,48-7,19 (m, 9H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 2H), 5,01-4,88 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,46-4,42 (m, 1H), 4,32-4,29 (m, 3H), 4,09-4,5 (m, 2H), 3,96-3,91 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,18 (m, 4H), 2,09-1,99 (m, 4H), 1,90-1,74 (m, 9H),

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	m/z) (M+H) ⁺	7,1
				1,71-1,68 (m, 3H), 1,64-1,45 (m, 2H),
				1,401,36 (m, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-10	CT	A	1240,5	8,97 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,82 (s, 1H),
				8,69-8,65 (m, 1H), 8,59-8,55 (m, 1H),
				8,05-8,01 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 2H),
				7,43-7,40 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35-
				7,24 (m, 4H), 7,24-7,15 (m, 2H), 6,99-
				6,95 (m, 1H), 6,93-6,89 (m, 1H), 6,78-
				6,74 (m, 1H), 5,03-4,99 (m, 1H), 4,57-
				4,53 (m, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,37-
				4,28 (m, 3H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,95-
				3,87 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 2H), 2,71-
				2,67 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,36-2,32 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 3H), 2,10-1,96
				(m, 3H), 1,94-1,81 (m, 10H), 1,73-1,64
				(m, 3H), 1,94-1,81 (m, 10H), 1,73-1,04 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 8H), 1,25-1,21
				(m, 4H), 0,94 (s, 9H)
I-16	D	BM	1231,4	11,88 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89-8,85
			, -	$(m, 1H), 8,76 (d, J = 7.9 \Gamma \mu, 1H), 8,42$
				$(d, J = 7.9 \Gamma \mu, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H),$
				7,92-7,81 (m, 2H), 7,48-7,30 (m, 6H),
				7,25-7,16 (m, 2H), 7,03-6,95 (m, 1H),
				$6,91$ (d, $J = 7,5$ Γ ц, 1 H), $6,83-6,78$ (m,
				1H), 4,97-4,88 (m, 1H), 4,87-4,83 (m,
				1H), 4,53 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,44 (t, J
				$= 8.0 \Gamma \mu$, 1H), 4,37-4,30 (m, 1H), 4,29-
				4,25 (m, 1H), 4,09-4,05 (m, 1H), 4,00-
				3,89 (m, 2H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,66-
				3,55 (m, 4H), 3,50-3,30 (m, 1H), 2,71-
				2,67 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,33-2,29
				(m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,77-1,66
				(m, 4H), 1,56-1,52 (m, 6H), 1,38 (d, J
				(III, 4H), 1,30-1,32 (III, 6H), 1,38 (II, J = 7,0 Гц, 3H), 0,96-0,90 (m, 15H)
I-17	F	BM	1216,5	11,82 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,99 (s,
	1		1210,0	(3, 11), (
				1H), 8,41 (d, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 1H), 7,96-7,83
				(m, 3H), 7,46-7,34 (m, 7H), 7,25-7,18
				$(m, 2H), 6,99 (d, J = 8,2 \Gamma \mu, 1H), 6,89$
				$(d, J = 7,7 \Gamma \mu, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,97-$
				4,80 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,1 Гц, 1H),
				$4,43$ (t, $J = 8,2$ Γ ц, 1H), $4,36-4,27$ (m,
				1H), 4,06 (s, 1H), 4,01-3,89 (m, 2H),
				3,87-3,76 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H),
				3,55-3,50 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 2H),
				3,26-3,18 (m, 2H), 2,71-2,61 (m, 4H),
				2,46 (s, 3H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,22-
	<u> </u>			2,17 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,92-

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
- •	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^{+}$, A. 120 0 00 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
				1,86 (m, 3H), 1,81-1,73 (m, 4H), 1,68-
				1,63(m, 1H), 1,62-1,54 (m, 3H), 1,37
				$(d, J = 6.9 \Gamma \mu, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.93$
				0,91 (m, 3H)
I-18 ^b	BN	BM	1213,1	11,84 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,87 (s,
				1H), 8,73 (d, $J = 7.6 \Gamma \mu$, 1H), 8,42-8,37
				(m, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,88 (d, J
				$= 8,4 \Gamma \mu, 1H), 7,82 (d, J = 9,3 \Gamma \mu, 1H),$
				7,47-7,29 (m, 6H), 7,20 (s, 1H), 7,05-
				6,94 (m, 2H), 6,86-6,75 (m, 2H), 4,94-
				4,90 (m, 1H), 4,89-4,80 (m, 1H), 4,51
				$(d, J = 9,3 \Gamma \mu, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 \Gamma \mu, $
				1H), 4,35-4,29 (m, 1H), 4,29-4,25 (m,
				1H), 4,06-3,98 (m, 1H), 4,00-3,87 (m,
				2H), 3,84-3,77 (m, 1H), 3,65-3,57 (m,
				3H), 2,58-2,55 (m, 3H), 2,45 (s, 3H),
				2,33-2,25 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 3H),
				2,07-1,97 (m, 3H), 1,93-1,73 (m, 4H),
				1,72-1,62 (m, 3H), 1,61-1,44 (m, 7H), 1,37 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 0,94-0,90 (m,
				1,57 (d, J = 7,01 tt, 5H), 0,94-0,90 (m, 15H)
I-19	BF	BM	1228,7	(метанол- d_4) δ 8,99-8,86 (m, 2H), 8,58
1-19	DI	BM	1226,7	(метанол-ч4) 6 8,39-8,86 (ш, 211), 8,38 (d, J = 8,7 Гц,
				1H), 8,13-8,06 (m, 1H), 7,52-7,39 (m,
				5H), 7,00-6,94 (m, 1H), 6,85-6,79 (m,
				1H), 5,06-4,91 (m, 2H), 4,67-4,56 (m,
				2H), 4,46-4,42 (m, 2H), 4,29-4,20 (m,
				1H), 4,14-3,95 (m, 3H), 3,90 (d, J =
				11,0 Гц, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,63-
				3,34 (m, 4H), 2,67-2,65 (m, 2H), 2,50
				(s, 3H), 2,42-1,95 (m, 10H), 1,90-1,78
				(m, 3H), 1,74-1,59 (m, 4H), 1,54-1,48
				(m, 3H), 1,42-1,27 (m, 2H), 1,09-0,99
				(m, 13H)
I-32	CC	A	1015,5	11,99 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,86-8,60
				(m, 2H), 8,15-7,85 (m, 2H), 7,58-7,35
				(m, 2H), 7,07-6,80 (m, 7H), 6,80-6,68
				(m, 1H), 5,39-5,25 (m, 1H), 5,12-4,93
				(m, 1H), 4,41-4,28 (m, 3H), 4,16-4,01
				(m, 6H), 3,33 (s, 3H), 2,97–2,81 (m,
				1H), 2,80-2,54 (m, 5H), 2,23-2,19 (m, 2H), 2,15-1,82 (m, 9H), 1,82-1,54 (m,
				8H), 1,40-1,22 (m, 1H)
I-42	AD	H	1258,9	12,06-11,88 (m, 1H), 9,00 (s, 1H),
1-74		11	1230,9	8,91-8,77 (m, 1H), 8,50 (d, J = 7,0 Гц,
				$\begin{bmatrix} 8,91-8,77 \text{ (III, 111)}, 8,30 \text{ (d, J} = 7,01 \text{ II, } \\ 1\text{H}), 8,34 \text{ (d, J} = 7,7 \Gamma \text{II, } 1\text{H}), 8,12-8,00 \end{bmatrix}$
				(m, 1H), 8,00-7,87 (m, 2H), 7,49-7,36
				(m, 6H), 7,33-7,17 (m, 4H), 7,05-6,96
	I	<u> </u>	I	(m, oii), 1,55 1,11 (m, 111), 1,05-0,70

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	(100 111 4, A 110 0 40) 0
	,			(m, 1H), 6,90 (d, J = 7,5 Γ u, 1H), 6,80-6,69 (m, 1H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,93 (t, J = 7,2 Γ u, 1H), 4,47 (d, J = 8,7 Γ u, 1H), 4,44-4,29 (m, 2H), 4,25-4,19 (m, 2H), 4,04-379 (m, 5H), 3,72-3,68 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,36-2,05 (m, 11H), 2,00-1,62 (m, 9H), 1,39 (d, J = 7,0 Γ u, 3H), 0,077 (a, 0H)
I-43	AC	Н	1272,0	3H), 0,97 (s, 9H) 12,06-11,85 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,94-8,80 (m, 1H), 8,50 (d, J = 6,9 Γμ, 1H), 8,34 (d, J = 7,6 Γμ, 1H), 8,20-7,94 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,7 Γμ, 1H), 7,49- 7,33 (m, 6H), 7,30-7,12 (m, 4H), 7,02- 6,97 (m, 1H), 6,91 (dd, J = 7,7, 1,5 Γμ, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,06-5,02 (m, 1H), 4,96-4,90 (m, 1H), 4,56-4,26 (m, 4H), 4,22-4,19 (m, 1H), 4,12-3,81 (m, 5H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,65-3,21 (m, 4H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,36-2,00 (m, 8H), 1,91-1,83 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 4H), 1,39 (d, J = 7,0 Γμ, 3H), 0,96 (s, 9H)
I-63	I	R	1246,3	12,07 (s, 1H), 9,02-8,99 (m, 2H), 8,86 (s, 1H), 8,60-8,51 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,57-7,36 (m, 6H), 7,25-7,21 (m, 2H), 7,15-7,06 (m, 2H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,97-6,93 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,10 (d, J = 10,8 Γμ, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,45-4,31 (m, 4H), 4,22-4,18 (m, 1H), 4,11-3,94 (m, 4H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,55-3,31 (m, 3H), 3,21-3,14 (m, 3H), 2,98-2,96 (m, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,46 (d, J = 10,2 Γμ, 3H), 2,36-2,23 (m, 4H), 2,22-2,11 (m, 2H), 2,08-2,00 (m, 4H), 1,99-1,83 (m, 1H), 1,77-1,69 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,5 Γμ, 3H), 0,82 (d, J = 6,6 Γμ, 3H)
I-69	Ι	Н	1269,4	12,51-11,56 (m, 1H), 9,07-8,97 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,61-8,45 (m, 2H), 8,11-8,07 (m, 1H), 7,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,49-7,33 (m, 6H), 7,31-7,17 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 1H), 6,94 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,13-6,11 (m,

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	(100 III 4, A.100 40) 0
	,			1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,45-4,33 (m,
				4H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,24-4,13 (m,
				2H), 4,16-3,99 (m, 2H), 3,98-3,83 (m,
				1H), 3,82-3,64 (m, 4H), 3,53-3,29 (m,
				4H), 2,88-2,78 (m, 3H), 2,47 (s, 3H),
				2,35-2,18 (m, 5H), 2,18-2,10 (m, 3H),
				2,09-1,97 (m, 4H), 1,97-1,79 (m, 4H),
				$1,79-1,70 \text{ (m, 4H)}, 0,96 \text{ (d, J} = 6,5 \Gamma \text{ц,}$
				3H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Γ ц, 3 H)
I-73 ^c	BZ	BY	1168,1	11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 2H), 8,61-8,43
				(m, 2H), 8,37-8,31 (m, 1H), 8,01-7,94
				(m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,60-7,38
				(m, 4H), 7,06-6,95 (m, 2H), 6,94-6,76
				(m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 5,04-4,98
				(m, 1H), 4,48-4,42 (m, 1H), 4,45-4,38
				(m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,59-3,48
				(m, 3H), 3,19-3,09 (m, 7H), 2,88-2,81
				(m, 4H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,60-2,51
				(m, 2H),2,14-2,11 (m, 4H), 2,09-1,96
				(m, 1H), 1,79-1,72 (m, 10H), 1,51-1,44
				(m, 3H), 1,35-1,00 (m, 2H)
I-77	BX	Н	1275,4	11,90 (s, 1H), 8,96-8,90 (m, 2H), 8,54-
				8,16 (m, 1H), 8,10-7,87 (m, 2H), 7,46-
				7,39 (m, 6H), 7,31-6,95 (m, 3H), 6,88-
				6,61 (m, 2H), 5,09-4,89 (m, 2H), 4,57-
				4,53 (m, 1H), 4,43-4,39 (m, 2H), 4,31-
				4,27 (m, 2H), 4,10-4,06 (m, 2H), 4,00-
				3,82 (m, 3H), 3,67-3,40 (m, 6H), 2,72-
				2,65 (m, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,37-2,05
				(m, 9H), 2,95-1,78 (m, 8H), 1,39 (d, J
7 50h			12540	= 6,8 Γц, 3H), 0,96 (s, 9H)
I-78 ^b	BV	H	1254,0	12,49-11,69 (m, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89
				$(d, J = 4, 1 \Gamma \mu, 1H), 8,54-8,47 (m, 1H),$
				$8,40 \text{ (d, J} = 7,9 \Gamma \text{u, 1H)}, 8,12-8,01 \text{ (m, 1H)}$
				1H), 7,96 (d, $J = 8,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,88 (d, $J = 8,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,22
				= 9,2 Γ _L , 1H), 7,47-7,34 (m, 6H), 7,33-
				7,22 (m, 1H), 6,88-6,79 (m, 2H), 6,63-
				6,56 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,97-
				4,85 (m, 1H), 4,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H),
				4,43 (t, J = 8,3 Γц, 1H), 4,39-4,35 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 2H), 4,05-3,97 (m,
				1H), 4,30-4,23 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,73-3,67 (m,
				2H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,48-3,25 (m,
				3H), 2,46 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 4H),
				2,23-2,17 (m, 12H), 2,17-2,10 (m, 2H),
				2,23-2,17 (III, 1211), 2,17-2,10 (III, 211), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,89-1,64 (m, 8H),
				$1,38 \text{ (d, J} = 7,0 \Gamma \text{u}, 3\text{H}), 0,95 \text{ (s, 9H)}$
I-79	BT	H	1258,6	12,10-11,83 (m, 1H), 9,00 (s, 1H),
1-19	_ דע	11	1230,0	12,10-11,03 (III, 111), 9,00 (8, 111),

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	(100 III 4, A.100 00) 0
				8,94-8,80 (m, 1H), 8,56-8,43 (m, 1H),
				8,44-8,33 (m, 1H), 8,17-8,03 (m, 1H),
				8,00-7,85 (m, 2H), 7,52-7,36 (m, 6H),
				7,32-7,10 (m, 3H), 7,05-6,93 (m, 1H),
				6,86-6,76 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 1H),
				5,10-4,98 (m, 1H), 4,97-4,81 (m, 1H),
				4,60-4,50 (m, 1H), 4,41-4,36 (m, 2H),
				4,33-4,17 (m, 2H), 4,14-3,82 (m, 4H),
				3,66-3,59 (m, 4H), 2,58-2,56 (m, 1H),
				2,47-2,41 (m, 4H), 2,36-1,99 (m, 12H),
				1,93-1,61 (m, 9H), 1,39-1,36 (m, 3H),
				0,96 (s, 9H)
I-80 ^f	BR	Н	1272,5	$10,53$ (d, $J = 20,0$ Γ ц, 1 H), $9,41$ (d, $J =$
				10,0 Γ ц, 1H), 8,67 (d, $J = 13,7 \Gamma$ ц, 5H),
				8,48 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J =
				9,2 Гц, 1H), 7,52-7,39 (m, 6H), 7,23 (s,
				1H), 7,18-6,91 (m, 3H), 6,77-6,65 (m,
				1H), 5,23 (dd, J = 11,1, 2,9 Гц, 1H),
				$4,94$ (t, $J = 7,2$ Γ ц, 1 H), $4,59-4,40$ (m,
				3H), 4,43-4,24 (m, 2H), 4,18 (d, $J = 9,4$
				Γ ц, 1H), 3,65 (d, J = 17,5 Γ ц, 2H),
				3,52-3,26 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,00
				$(d, J = 16.9 \Gamma \mu, 1H), 2.40-1.70 (m,$
				8H), 1,67-1,43 (m, 8H), 1,39 (d, J = 6,9
				Гц, 3Н), 1,33-1,18 (m, 2Н), 1,18-1,00
d		<u> </u>		(m, 1H), 0,94 (s, 9H)
I-90 ^d	DQ	A	1046,7	11,10-11,06 (m, 1H), 8,99-8,96 (m,
				1H), 8,90-8,86 (m, 1H), 8,41 (s, 1H),
				8,23-8,19 (m, 1H), 8,17-8,13 (m, 1H),
				8,03-7,99 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H),
				7,04-7,00 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H),
				6,90-6,86 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,36-
				5,32 (m, 1H), 4,97-4,93 (m, 1H), 4,33-
				4,29 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,03-
				3,99 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,32
				(s, 3H), 2,92-2,88 (m, 1H), 2,73-2,56 (m, 6H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,06-1,96
				(m, 6H), 2,22-2,18 (m, 2H), 2,06-1,96 (m, 3H), 1,92-1,81 (m, 8H), 1,63-1,59
I-	DQ	AW	1105,9	(m, 11H), 1,42-1,31 (m, 2H) 11,08 (s, 1H), 9,15-9,02 (m, 1H), 8,91
92 ^{c,d}	שען	AW	1103,7	(s, 1H), 8,42-8,36 (m, 1H), 8,22-8,14
12				(m, 2H), 8,42-8,30 (m, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,21-7,12
				(m, 2H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,94-6,81
				(m, 2H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,37-5,30
				(m, 1H), 4,96-4,87 (m, 1H), 4,37-4,23
				(m, 2H), 4,10-3,98 (m, 2H), 3,95-3,87
				(m, 1H), 3,83-3,74 (m, 2H), 3,68-3,63
				(m, 3H), 3,58-3,44 (m, 4H), 3,31 (s,
		I		(m, 311), 3,30-3,77 (m, 711), 3,31 (s,

I-№ ^a	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	
				3H), 2,95-2,85 (m, 1H), 2,69-2,58 (m,
				4H), 2,21-1,97 (m, 6H), 1,92-1,79 (m,
				3H), 1,76-1,54 (m, 7H), 1,40-1,31 (m,
				2H), 1,24-1,14 (m, 1H)
I-94 ^e	DQ	H	1110,8	11,07 (s, 1H), 9,09-8,70 (m, 1H),
				8,345-8,24 (m, 1H), 8,14-7,97 (m, 3H),
				7,69-7,53 (m, 1H), 7,27-7,14 (m, 2H),
				7,07-6,93 (m, 3H), 6,92-3,81 (m, 2H),
				6,80-6,62 (m, 1H), 5,37-5,28 (m, 1H),
				4,02-4,89 (m, 1H), 4,40-4,28 (m, 1H),
				4,27-4,17 (m, 1H), 4,11-3,95 (m, 2H),
				3,95-3,80 (m, 2H), 3,76-3,60 (m, 3H),
				3,44-3,38 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,96-
				2,81 (m, 1H), 2,80-2,54 (m, 6H), 2,24-
				2,06 (m, 6H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,93-
				1,81 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,67-
				1,52 (m, 5H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,25-
				1,14 (m, 1H)

^аВо всех представленных примерах на стадии 3 в реакцию сочетания вводили промежуточный продукт В. Стадию 1 во всех случаях проводили при КТ в течение 2-16 ч. Стадию 2 во всех случаях проводили при КТ в течение 2-4 ч, в качестве растворителя использовали диоксан или ТГФ. Стадию 3 во всех случаях проводили в течение 2-16 ч, в качестве растворителя использовали ДМФ или NMP. ^bЖХМС: указан ион [(M-H)]⁻, а не ион [(M+H)]⁺. ^cНа стадии 2 для удаления защитной группы использовали ТФК в ДХМ и реакцию проводили при КТ в течение 2 ч. ^dНа стадии 3 для проведения реакции сочетания использовали ТЭА в NMP. ^eНа стадии 3 промежуточный продукт ВА использовали вместо промежуточного продукта В. ^fЖХМС: указан ион [(M+2)]⁺, а не ион [(M+H)]⁺.

5

10

15

Пример 3 (методика 2). Синтез 2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-15)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамат

5

При перемешивании к раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-

карбоксамидгидрохлорида (250,00 мг, 0,32 ммоля, промежуточный продукт F), ТЭА (95,84 мг, 0,947 ммоля) и (2S)-1-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3метилбутаноил]пирролидин-2-карбоновой кислоты (119,11 мг, 0,38 ммоля, регистрационный № CAS: 23361-28-6) в ДМА (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли РуВОР (246,45 мг, 0,47 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 4 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH_4HCO_3); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 15 мин; скорость потока: 55 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,98 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 7,90-7,81 (m, 2H), 7,47-7,33 (m, 4H), 7,24-7,08 (m, 2H), 7,01-6,84 (m, 2H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,96-4,85 (m, 1H), 4,56-4,36 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 4,12-3,83 (m, 5H), 3,73-3,64 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,62-2,60 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,11 (m, 5H), 2,01-1,61 (m, 11H), 1,40-1,31 (m, 12H), 0,99-0,76 (m, 15H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M-1)] = 1049,6.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-Амино-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамата (150,00 мг) в ДХМ (4,00 мл) при КТ добавляли 4М раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (2,00 мл) и смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (100 мг, неочищенное) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08-9,01 (m, 1H), 8,38 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,19-8,13 (m, 2H), 8,08-7,99 (m, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48-7,34 (m, 4H), 7,24-7,11 (m, 2H), 7,01-6,84 (m, 2H), 6,80-6,67 (m, 1H), 4,94-4,88 (m, 1H), 4,54-4,51 (m, 1H), 4,44-4,35 (m, 2H), 4,31-4,18 (m, 2H), 4,13-3,85 (m, 5H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H),

2,72-2,61 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,22-1,89 (m, 8H), 1,87-1,62 (m, 7H), 1,37 (d, $J = 7,1 \Gamma \mu$, 3H), 1,05-0,87 (m, 15H). $\pm X/MC$ ($\pm Y/MC$): $\pm I/M/MC$ ($\pm I/M/M$) = 951,5.

Стадия 3 - 2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S)-4-Карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3-метил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфонат диаммония

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-[3-[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2амино-3-метилбутаноил]пирролидин-2-ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2хлорфенил]бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (100,00 мг, 0,10 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5карбонилфосфоновой кислоты (132,13 мг, 0,30 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (77,04 мг, 0,51 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-50% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 32% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (36,2 мг. выход 30%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц.) μ ДМСО-d₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77-8,73 (m, 1H), 8,41 (d, J = 7,9 Γ u, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 7H), 7,24-7,17 (m, 2H), 7,03-6,77 (m, 3H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,58-4,49 (m, 2H), 4,48-4,44 (m, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 4,11-4,06 (m, 2H), 4,04-3,86 (m, 5H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,26 (m, 1H), 2,23-2,17 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 4H), 2,09-1,65 (m, 11H), 1,38 (d, J=6,9 Γ ц, 3H), 1,07-0,88 (m, 15H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-1)]^{-} = 1200,6$.

Таблица 4. Соединения, синтезированные по методике 2, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^+$	
I-5	X	A	1227,1	11,82 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,1 Γ μ, 1H), 8,39 (d, J = 7,8 Γ μ, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Γ μ, 1H), 7,94 (dd, J = 8,7, 1,6 Γ μ, 1H), 7,87 (d, J = 9,2 Γ μ, 1H), 7,46-7,09 (m, 11H), 6,87-6,66 (m, 2H), 5,06-4,97 (m, 1H), 4,95-4,89 (m, 1H), 4,54 (d, J = 9,3 Γ μ, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Γ μ, 1H), 4,38-4,25 (m, 3H), 4,12-4,06 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37-2,12 (m, 8H), 2,11-1,96 (m, 3H), 1,96-1,64 (m, 12H), 1,61-1,48 (m, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 Γ μ, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-6	Q	A	1224,2	11,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (d, J = 7,1 Γμ, 1H), 8,40 (d, J = 7,8 Γμ, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Γμ, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Γμ, 1H), 7,81 (d, J = 9,3 Γμ, 1H), 7,48-7,33 (m, 7H), 7,19 (s, 1H), 7,06-6,94 (m, 2H), 6,84-6,80 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,96-4,88 (m, 1H), 4,51 (d, J = 9,4 Γμ, 1H), 4,43 (t, J = 8,0 Γμ, 1H), 4,37-4,24 (m, 3H), 4,09-4,04 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 2H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,31-1,99 (m, 8H), 1,95-1,75 (m, 8H), 1,73-1,66 (m, 3H), 1,60-1,46 (m, 7H), 1,38 (d, J = 7,0 Γμ, 3H), 1,30-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 9H)
I-11	F	G	1188,6 ^b	11,95-11,77 (m, 1H), 9,03-8,97 (m, 1H), 8,92-8,79 (m, 2H), 8,54-8,37 (m, 1H), 8,02-7,77 (m, 3H), 7,49-7,35 (m, 6H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,94-6,88 (m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 5,00-4,84 (m, 2H), 4,59-4,35 (m, 3H), 4,32-4,26 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 3H), 3,85-3,76 (m, 3H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,12 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,38 (d, J = 7,0 \(Gamma\) \(Gamma\

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
1-74=	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^+$	11711111 (100 1411 H, A14100-46) 0
I-12	г, амин F	DD	1240,6	12,29-11,46 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,89
1-12	^r	עט	1240,0	
				(s, 1H), 8,77-8,68 (m, 1H), 8,42 (d, J =
				7,8 Гц, 1H), 8,15-7,86 (m, 3H), 7,50-
				7,33 (m, 6H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,00
				(d, J = 8,2 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 7,7 Гц,
				1H), 6,80 (s, 1H), 4,99-4,88 (m, 1H),
				4,63-4,51 (m, 3H), 4,51-4,40 (m, 2H),
				4,37-4,26 (m, 3H), 4,19-3,90 (m, 7H),
				3,80-3,47 (m, 6H), 2,78-2,61 (m, 3H),
				2,48 (s, 3H), 2,36-2,19 (m, 4H), 2,11-
				1,96 (m, 2H), 1,93-1,57 (m, 8H), 1,39
				(d, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 3H), 1,27-1,02 (m, 4H),
T 12			F(3.5.TX) 37	0,97 (s, 9H)
I-13	F	CA	[(M-H)] =	11,88 (s, 1H), 9,01-8,95 (m, 2H), 8,83-
			1159,4	8,67 (m, 1H), 8,50-8,30 (m, 1H), 7,96-
				7,90 (m, 2H), 7,47-7,16 (m, 9H), 7,01-
				7,98 (m, 1H), 6,89-6,77 (m, 2H), 5,05-
				4,83 (m, 1H), 4,61-4,39 (m, 3H), 4,38-
				4,15 (m, 4H), 4,15-3,90 (m, 5H), 3,81-
				3,56 (m, 5H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,47-
				2,42 (m, 3H), 2,41-2,12 (m, 4H), 2,12-
				1,70 (m, 9H), 1,39-1,35 (m, 3H), 0,96
			h	(s, 9H)
I-14	F	(2S)-1-	1214,4 ^b	12,05 (s, 1H), 9,01-8,96 (m, 1H), 8,88
		[(2S)-2-		(s, 1H), 8,44-8,37 (m, 1H), 8,23-8,16
		[(трет-		(m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,92-7,87
		бутоксика		(m, 1H), 7,54-7,33 (m, 7H), 7,25-7,17
		рбонил)ам		(m, 2H), 7,01-6,96 (m, 1H), 6,93-6,86
		ино]-3,3-		(m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 4,96-4,81
		диметилбу		(m, 2H), 4,57-4,51 (m, 1H), 4,48-4,39
		таноил]пи		(m, 1H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,14-4,08
		рролидин-		(m, 1H), 4,04-3,98 (m, 1H), 4,96-3,89
		2-		(m, 2H), 3,85-3,80 (m, 1H), 3,72-3,67
		карбонова		(m, 1H), 3,64-3,59 (m, 2H), 2,71-2,64
		я кислота		(m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,13 (m,
		(регистрац		5H), 2,06-1,65 (m, 11H), 1,37 (d, J =
		ионный №		6,9 Гц, 3H), 1,07 (s, 9H), 0,94 (s, 9H)
		CAS:		
		2389052-		
7.70	ļ	05-3)	1007 oh	11.0(/ 117) 0.00/ 127) 0.00/
I-53	F	AB	1227,2 ^b	11,96 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s,
				1H), 8,78-8,72 (m, 1H), 8,42 (d, J = 7,8
				Гц, 1H), 7,99-7,87 (m, 2H), 7,47-7,36
				(m, 7H), 7,31-7,19 (m, 2H), 7,01 (d, J
				$= 8.3 \Gamma \text{u}, 1\text{H}), 6.91 (d, J = 7.6 \Gamma \text{u}, 1\text{H}),$
				6,82 (s, 1H), 5,22-5,16 (m, 1H), 4,99-
				4,86 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,49-
				4,39 (m, 2H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,14-

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
				4,08 (m, 1H), 4,00-3,84 (m, 3H), 3,66-
				3,57 (m, 3H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,86-
				2,60 (m, 5H), 2,46 (s, 3H), 2,45-2,42
				(m, 2H), 2,37-2,14 (m, 6H), 2,07-1,98
				(m, 2H), 1,96-1,66 (m, 8H), 1,63-1,54
				(m, 1H), 1,38 (s, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-54	F	DK	(M-H) 1283,3	12,06 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,92-8,88
				(m, 1H), 8,45-8,41 (m, 2H), 8,12-8,08
				(m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,91-7,87
				(m, 1H), 7,49-7,32 (m, 4H), 7,30-7,13
				(m, 2H), 7,06-6,97 (m, 1H), 6,92-6,88
				(m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,96-4,92 (m,
				2H), 4,57-4,53 (m, 1H), 4,45-4,41 (m,
				2H), 4,31-4,27 (m, 1H), 4,21-4,17 (m,
				1H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,97-3,93 (m,
				1H), 3,66-3,20 (m, 6H), 2,71-2,67 (m,
				3H), 2,47 (s, 3H), 2,35-2,12 (m, 7H),
				1,92-1,57 (m, 14H), 1,41-1,37 (m, 3H),
				1,17-1,00 (m, 6H), 0,96 (s, 9H)
I-55	V	R	1288,6	11,88 (s, 1H), 9,00-8,92 (m, 3H), 8,39
				$(d, J = 7.8 \Gamma \mu, 1H), 8.13 (d, J = 7.4 \Gamma \mu,)$
				$1H$), 7,95 (d, $J = 8,8$ Γ ц, $1H$), 7,85 (d, J
				= 9,4 Гц, 1H), 7,50-7,34 (m, 6H), 7,25-
				6,95 (m, 10H), 6,76 (s, 1H), 5,10 (d, J
				$= 10,6 \Gamma \mu, 1H), 4,93 (t, J = 7,3 \Gamma \mu,$
				1H), 4,72-4,65 (m, 1H), 4,55 (d, J = 8,7
				Гц, 1Н), 4,45 (t, J = 7,9 Гц, 1Н), 4,29
				(s, 1H), 4,13-3,89 (m, 3H), 3,63 (s,
				2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,22-3,09 (m,
				3H), 3,04-2,84 (m, 2H), 2,47 (s, 3H),
				2,33-1,96 (m, 7H), 1,96-1,66 (m, 8H),
				$1,51-1,43$ (m, 1H), $1,39$ (d, $J = 6,7 \Gamma \mu$,
1.56	CV	D	1200.5	3H), 1,16-1,08 (m, 2H), 0,97 (s, 9H)
I-56	CY	R	1290,5	11,91 (s, 1H), 9,03-8,98 (m, 1H), 8,97- 8,88 (m, 2H), 8,51-8,43 (m, 1H), 8,18-
				8,11 (m, 1H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,47-
				7,36 (m, 6H), 7,30-7,21 (m, 3H), 7,13-
				6,95 (m, 5H), 6,79-6,73 (m, 1H), 5,14-
				5,05 (m, 1H), 4,95-4,86 (m, 1H), 4,73-
				4,64 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 4,33-
				4,27 (m, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 3,63-
				3,58 (m, 2H), 3,48-3,27 (m, 6H), 3,23-
				3,13 (m, 3H), 3,07-2,91 (m, 5H), 2,46
				(m, 3H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,18-2,02
				(m, 3H), 1,92-1,65 (m, 7H), 1,39 (d, J
				(m, 311), 1,32-1,03 (m, 711), 1,39 (d, 3 = 7,0 Гц, 3H), 0,97 (s, 9H)
I-58	F	DC	1174,4	12,04 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83-8,79
			1 1 1 1 1 1	(m, 2H), 8,40-8,36 (m, 1H), 7,94-7,90
	<u> </u>		1	(III, 211), 0, 10 0,30 (III, 111), 1,34-1,30

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	,			(m, 2H), 7,46-7,42 (m, 4H), 7,31-7,27
				(m, 2H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,14-7,10
				(m, 2H), 7,02-6,86 (m, 4H), 6,80-6,76
				(m, 1H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,98-4,80
				(m, 1H), 4,56-4,43 (m, 2H), 4,37-4,26
				(m, 2H), 4,06-3,90 (m, 2H), 3,66-3,58
				(m, 3H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,48-2,44
				(m, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,05-1,95
				(m, 4H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,30-1,22
				(m, 10H), 0,95 (s, 9H)
I-60	F	Т	1337,5	11,79 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,88 (s,
			,	1H), 8,67 (d, $J = 7,1$ Γ ц, 1H), 8,40 (d, J
				$= 7.8 \Gamma \text{u}, 1 \text{H}), 8.09 (d, J = 7.7 \Gamma \text{u}, 1 \text{H}),$
				8,02-7,85 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 5H),
				7,33-7,26 (m, 3H), 7,24-7,11 (m, 4H),
				7,06-7,02 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H),
				6,75 (s, 1H), 5,32-5,28 (m, 1H), 5,18-
				5,13 (m, 1H), 4,96-4,91 (m, 1H), 4,57-
				4,53 (m, 2H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,37-
				4,30 (m, 2H), 4,15-4,39 (m, 5H), 3,62-
				3,48 (m, 4H), 2,71-2,68 (m, 2H), 2,48
				(s, 3H), 2,40-1,96 (m, 8H), 1,90-1,73
				$(m, 9H), 1,39 (d, J = 6,9 \Gamma \mu, 3H), 0,96$
				(s, 9H)
I-	F	S	1238,5 ^b	12,02-11,82 (m, 1H), 9,03-8,97 (m,
61 ^d			,	2H), 8,91-8,86 (m, 1H), 8,55-8,38 (m,
				2H), 8,11-8,06 (m, 1H), 7,98-7,86 (m,
				2H), 7,47-7,16 (m, 10H), 7,01-6,88 (m,
				2H), 6,85-6,80 (m, 1H), 4,99-4,88 (m,
				2H), 4,58-4,41 (m, 2H), 4,37-4,27 (m,
				2H), 4,14-4,09 (m, 1H), 4,02-3,90 (m,
				2H), 3,75-3,60 (m, 3H), 3,47-3,44 (m,
				1H), 3,18-2,99 (m, 3H), 2,72-2,66 (m,
				2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,27 (m, 1H),
				2,25-2,15 (m, 3H), 2,12-1,97 (m, 3H),
				1,96-1,66 (m, 9H), 1,39 (d, J = 6,9 Гц,
				3H), 0,96 (s, 9H)
I-	AP	1-[4-	1184,4	12,15-11,08 (m, 1H), 11,09 (s, 1H),
62°		(этансуль		8,84 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 2H), 8,34-
		фонил)фе		8,27 (m, 1H), 7,99 (d, J = 8,9 Гц, 1H),
		нил]метан		7,89-7,78 (m, 2H), 7,57-7,52 (m, 4H),
		амин		$7,46$ (d, $J = 1,6$ Γ ц, 1 H), $7,30-7,27$ (m,
		(регистрац		1H), 7,06-6,93 (m, 2H), 6,90-6,70 (m,
		ионный №		2H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,1 Гц, 1H),
		CAS:		5,01-4,88 (m, 1H), 4,50-4,41 (m, 3H),
		583837-		4,31-4,18 (m, 2H), 4,02-3,74 (m, 1H),
		94-9)		3,38-3,22 (m, 9H), 2,94-2,87 (m, 1H),
				2,79-2,55 (m, 5H), 2,22-2,10 (m, 3H),

I- №	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
	,			2,08-1,96 (m, 3H), 1,94-1,57 (m, 7H),
				1,48-1,25 (m, 9H), 1,10 (t, $J = 7,3 \Gamma \mu$,
				3H)
I-64	0	N	1181,5	12,16-12,01 (m, 1H), 8,83-8,79 (m,
				2H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,30-8,21 (m,
				$1H$), 7,98 (d, $J = 9,0$ Γ ц, $1H$), 7,57-7,53
				(m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,37-7,26
				(m, 11H), 6,99-6,74 (m, 2H), 6,89-,71
				$(m, 2H), 6,12 (d, J = 8,3 \Gamma \mu, 1H), 5,44-$
				5,40 (m, 1H), 5,03-4,98 (m, 1H), 4,50-
				4,35 (m, 2H), 4,23-4,19 (m, 1H), 4,10-
				3,88 (m, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,32-
				3,28 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,98-2,95
				(m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,80-2,69
				(m, 1H), 2,64-2,52 (m, 3H), 2,16-1,99
				(m, 5H), 1,97-1,92 (m, 7H), 1,80-1,64
I-66	F	CC	1211 4	(m, 4H), 1,49-1,29 (m, 9H)
1-00	^r	CS	1311,4	11,85 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,93-8,82 (m, 2H), 8,43-8,36 (m, 1H), 8,07-7,94
				(m, 2H), 7,93-7,85 (m, 1H), 7,46-7,35
				(m, 6H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,03-6,98
				(m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 6,76-6,71
				(m, 1H), 5,30-5,18 (m, 1H), 4,96-4,87
				(m, 1H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,48-4,37
				(m, 2H), 4,36-4,25 (m, 2H), 4,10-3,74
				(m, 8H), 3,72-3,60 (m, 4H), 2,70-2,65
				(m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,34-2,11 (m,
				6H), 2,11-1,96 (m, 4H), 1,82-1,70 (m,
				6H), 1,39-1,35 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)
I-67	L	M	1142,5	12,08-11,76 (m, 1H), 9,01-8,79 (m,
				$ 1H)$, 8,54 (d, $J = 6,6$ Γ ц, $1H$), 8,22-8,07 $ $
				$(m, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 \Gamma \mu, 1H), 7,90-$
				7,79 (m, 2H), 7,48-7,36 (m, 2H), 7,34-
				7,07 (m, 4H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,89-
				6,70 (m, 2H), 5,41-5,31 (m, 1H), 5,09-
				4,89 (m, 1H), 4,46-4,21 (m, 2H), 4,13-
				3,85 (m, 5H), 3,80-3,77 (m, 2H), 3,44
				(s, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,00-2,85 (m,
				2H), 2,73-2,57 (m, 3H), 2,31-1,97 (m, 8H), 1,92-1,61 (m, 9H), 1,52-1,30 (m,
				8H)
I-71	CR	R	1244,7	11,96-11,84 (m, 1H), 8,99-8,94 (m,
' ' '				$3H$), 8,84 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,4 Γ μ ,
				1H), 8,05 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 7,99-7,83
				(m, 1H), 7,49-7,42 (m, 3H), 7,36-7,28
				(m, 4H), 7,25-7,14 (m, 1H), 7,12-7,05
				(m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 6,96-6,87
				(m, 1H), 6,83-6,76 (m, 1H), 5,14-5,07

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^+$	
				(m, 1H), 4,73-4,67 (m, 1H), 4,63-4,56 (m, 1H), 4,46-4,38 (m, 2H), 4,08-3,95 (m, 3H), 3,74-3,68 (m, 2H), 3,23-3,17 (m, 3H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-1,99 (m, 9H), 1,92-1,66 (m, 6H), 1,24-1,16 (m, 4H), 0,97 (s, 9H)
I-72	CR	Н	1269,5	11,96-11,88 (m, 1H), 9,02-8,97 (m, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,86-8,79 (m, 1H), 8,51 (d, $J = 6,8 \Gamma \mu$, 1H), 8,11-7,95 (m, 3H), 7,43 (d, $J = 8,4 \Gamma \mu$, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,14-6,62 (m, 4H), 5,07-5,01 (m, 1H), 4,58 (d, $J = 9,1 \Gamma \mu$, 1H), 4,45-4,38 (m, 4H), 4,05 (d, $J = 9,9 \Gamma \mu$, 2H), 3,98-3,83 (m, 3H), 3,71-3,67 (m, 5H), 2,68 (d, $J = 8,1 \Gamma \mu$, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36-2,11 (m, 9H), 2,04-1,61 (m, 12H), 1,26-1,16 (m, 4H), 0,96 (s, 9H)
I-74	CN	СР	1170,4	12,18-12,01 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,45 (d, J = 6,8 Γμ, 1H), 8,30-8,26 (m, 1H), 7,99-7,94 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,06-6,91 (m, 2H), 6,87-6,68 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,4 Γμ, 1H), 4,99- 4,84 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 4H), 4,31- 4,11 (m, 4H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,82- 3,78 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,99-2,84 (m, 2H), 2,77-2,63 (m, 3H), 2,31-1,91 (m, 8H), 1,90-1,35 (m, 11H), 1,09-0,87 (m, 4H)
I-76	CN	CM	1143,4	12,17-11,98 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 8,48-8,40 (m, 1H), 8,33-8,25 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,88-7,84 (m, 2H), 7,53-7,49 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 6,89-6,81 (m, 2H), 5,37-5,30 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 3H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,95- 2,85 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 6H), 2,22- 2,09 (m, 3H), 2,03-1,77 (m, 6H), 1,71- 1,51 (m, 6H), 1,43-1,28 (m, 4H)

^аВо всех представленных примерах на стадии 3 в реакцию сочетания вводили промежуточный продукт В. Стадию 1 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-4 ч. Стадию 2 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-4 ч, в качестве растворителя использовали диоксан, EtOAc, ТГФ или ДХМ; для удаления защитной группы также можно использовать ТФК вместо НС1. Стадию 3 во всех случаях проводили в течение 1-16 ч, в качестве растворителя использовали ДМФ или NMP. ${}^{b}ЖXMC$: указан ион $[(M-H)]^{-}$, а не ион $[(M+H)]^{+}$. ^сНа стадии 3 при проведении реакции сочетания промежуточную фосфоновую кислоту AR использовали вместо промежуточного продукта В. После проведения стадии 3 для удаления защитной группы фосфонатной группы использовали бромтриметилсилан, реакцию проводили в ДХМ при 40°C в течение 16 ч и конечное соединение очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой. ^dИз продукта, полученного на стадии 3, удаляли защитную группу с помощью 80% водного раствора АсОН при проведении реакции при 50°C в течение 3 ч и конечный продукт очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой.

5

10

15

20

Пример 4 (методика 3). Синтез 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-35)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (2S)-2-амино-N-[(2-хлор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорида (351,06 мг, 1,01 ммоля, промежуточный продукт AE) и (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновой кислоты (300,00 мг, 0,92 ммоля, промежуточный продукт АF) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ТЭА (278,18 мг, 2,75 ммоля) и ГАТУ (418,11 мг, 1,10 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 30 до 60% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (380 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,)ДМСО- d_6) δ 8,99 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,24-7,09 (m, 2H), 6,76-6,72 (m, 2H), 4,74-4,65 (m, 1H), 4,43-4,21 (m, 3H), 4,19-4,12 (m, 1H), 3,19-3,14 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 3H), 2,72-2,56 (m, 2H), 2,41-2,22 (m, 1H),

2,12-2,01 (m, 6H), 1,99-1,64 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,18 (d, J=6,9 Γ ц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 621,3$.

Стадия 2 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-1])]карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (205,07 мг, 0,33 ммоля) и (1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (130,00 мг, 0,31 ммоля, промежуточный продукт AG) в ДМА (6,00 мл) в атмосфере азота при 0°C порциями добавляли ТЭА (95,45 мг, 0,94 ммоля) и ГАТУ (143,46 мг, 0,38 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 35-55% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (190 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 8.36-8.18 (m, 2H), 7.31-7.10 (m, 4H), 7.10-6.94 (m, 2H), 6.87 (d, J =8,0 Γ u, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,52 (d, J = 6,9 Γ u, 1H), 5,33 (dd, J = 12,8, 5,4 Γ u, 1H), 4,54-4,32 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,26-3,02 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,79-2,54 (m, 5H), 2,17-2,07 (m, 3H), 2,05-1,45 (m, 16H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (d, J=6,8 $\Gamma \mu$, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1016,4$.

Стадия 3 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-Амино-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-30 диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-N-[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (180,00 мг) в ДХМ (0,70 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (5,60 мл) и смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (170 мг, выход 94%) в виде коричневого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО- 4 6) 5 6 11,06 (s, 1H), 8,36-8,18 (m, 5H), 7,31-7,10 (m, 4H), 7,10-6,94 (m, 2H), 6,87 (d, 4 6, 4 7 (d, 4 7 (d, 4 8,0 гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,52 (d, 4 8,0 гц, 1H), 5,33 (dd, 4 9 = 12,8, 5,4 гц, 1H), 4,54-4,32 (m, 2H), 4,32-4,18 (m, 3H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,77-3,62 (m, 1H), 3,60-3,41 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 3,26-3,02 (m, 1H), 2,98-2,79 (m, 3H), 2,79-2,54 (m, 5H), 2,17-2,07 (m, 3H), 2,05-1,45 (m, 16H), 1,17 (d, 4 9 = 6,8 гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, 4 9 (ИЭР, 4 9): 4 9 = 916,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонил(трет-бутокси)фосфиновая кислота

При перемешивании к раствору (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-амино-6-оксо-3[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-N-[(2-хлор-4изопропилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетата (170,00 мг, 0,17 ммоля) и
5-[[трет-бутокси(гидрокси)фосфорил]карбонил]-1Н-индол-2-карбоновой
кислоты (57,23 мг, 0,18 ммоля, промежуточный продукт АН) в ДМА (5,00 мл) в
атмосфере азота при 0°С порциями добавляли ТЭА (50,87 мг, 0,50 ммоля) и
ГАТУ (76,46 мг, 0,20 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере
азота при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью
флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40
мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН;
градиентный режим: от 20 до 50% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин;
детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и
концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

(120 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,12-11,93 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46-8,23 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 5,42-5,28 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,36-4,12 (m, 5H), 4,03-3,63 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,11-2,80 (m, 3H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,27-2,09 (m, 3H), 2,09-1,90 (m, 4H), 1,90-1,50 (m, 14H), 1,42 (s, 9 H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Гц, 6H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1224,6$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 5 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(2-хлор-4-изопропилфенил)метил]карбамоил]пропил]сaramoy1]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонил(трет-бутокси)фосфиновой кислоты (120,00 мг, 0,098 ммоля) в АЦН (4,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (0,50 мл, 6,73 ммоля) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1,20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 20 до 50% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 39% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (55,2 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц,ДМСО- d_6) δ 12,12-11,93 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,46-8,23 (m, 3H), 8,00 (d, J = 8,8 Γ u, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Γ u, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 7,35-7,20 (m, 3H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,83-6,72 (m, 1H), 5,42-5,28 (m, 1H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 4,36-4,12 (m, 5H), 4,03-3,63 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,11-2,80 (m, 3H), 2,80-2,56 (m, 4H), 2,27-2,09 (m, 3H),

2,09-1,90 (m, 4H), 1,90-1,37 (m, 15H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Γ ц, 6H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1167,1$.

Таблица 5. Соединения, синтезированные по методике 3, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	
I- 23 ^f	СБ	Н	1283,8	12,12-11,75 (m, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,93-8,78 (m, 1H), 8,49 (d, J = 6,9 Γμ, 1H), 8,35 (d, J = 7,7 Γμ, 1H), 8,15-7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,47- 7,35 (m, 6H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,88- 6,78 (m, 2H), 6,71-6,58 (m, 1H), 5,09- 4,89 (m, 2H), 4,50-4,29 (m, 4H), 4,27- 4,14 (m, 2H), 4,07-3,82 (m, 6H), 3,78- 3,64 (m, 3H), 3,43-3,34 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,40-2,01 (m, 14H), 1,97-1,60 (m, 7H), 1,59-1,46 (m, 4H), 1,39 (d, J = 7,0 Γμ, 3H), 1,34-1,21 (m, 2H), 0,96
I- 24 ^f	CX	Н	1272,8	(s, 9H) 12,07-11,71 (m, 1H), 9,05-8,68 (m, 2H), 8,54-8,36 (m, 1H), 8,10-7,76 (m, 2H), 7,58-7,12 (m, 10H), 7,12-6,84 (m,
				2H), 6,82-6,71 (m, 1H), 5,10-4,80 (m, 2H), 4,58-4,21 (m, 5H), 4,11-3,75 (m, 8H), 3,53-3,10 (m, 7H), 2,82-2,60 (m, 2H), 2,60-2,39 (m, 3H), 2,36-2,21 (m, 4H), 2,20 (s, 3H), 2,19-2,10 (m, 6H), 1,66-1,20 (m, 8H), 0,95 (s, 9H)
I- 28°	AK	A	1029,5	11,93 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,67 (d, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 1H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,52-7,35 (m, 2H), 7,31-7,10 (m, 2H), 7,06-6,94 (m, 3H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,34 (dd, $J = 12,6,5,4 \Gamma \mu$, 1H), 5,07-4,91 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,15-3,86 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 4H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,12-1,94 (m, 4H), 1,94-1,76 (m, 7H), 1,74-1,53 (m, 10H), 1,41-1,31 (m, 3H), 1,28-1,17 (m, 2H)
I-30	BC	AF	1151,7	12,22-11,96 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,85-8,74 (m, 1H), 8,49-8,20 (m, 3H), 7,96 (d, J = 8,7 Γμ, 1H), 7,53 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,44 (d, J = 7,3 Γμ, 1H), 7,32-7,18 (m, 2H), 7,10-6,94 (m, 4H), 6,89 (d, J = 8,0 Γμ, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,34 (dd, J = 12,9, 5,3 Γμ, 1H), 5,02- 4,79 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,37-

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
				4,08 (m, 5H), 4,03-3,89 (m, 2H), 3,87-3,71 (m, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,18-2,82 (m, 2H), 2,77-2,57 (m, 6H), 2,28-2,06 (m, 2H), 2,06-1,85 (m, 6H), 1,84-1,48 (m, 12H), 1,29-1,22 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Γμ, 6 H)
I-33	AJ	AF	1167,5	12,07 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,50-8,21 (m, 3H), 7,98 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Γμ, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 3H), 7,20 (d, J = 8,1 Γμ, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,1 Γμ, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 12,7, 5,4 Γμ, 1H), 5,04-4,82 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,36-4,18 (m, 4H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,843,71 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 4H), 3,07-2,85 (m, 3H), 2,81-2,56 (m, 4H), 2,25-2,09 (m, 3H), 2,08-1,38 (m, 18H), 1,27-1,23 (m, 1H), 1,19 (d, J = 6,9 Γμ, 6H)
I-34	AI	AF	1151,5	11,97 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,47-8,24 (m, 3H), 7,98 (d, $J = 8,9$ Γμ, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,40-7,15 (m, 4H), 7,10-6,93 (m, 4H), 6,95-6,74 (m, 2H), 5,35 (dd, $J = 12,7, 5,4$ Γμ, 1H), 5,01-4,98 (m, 1H), 4,47 (t, $J = 8,4$ Γμ, 1H), 4,26-4,21 (m, 4H), 3,96-3,67 (m, 5H), 3,29-3,25 (m, 2H), 3,04-2,81 (m, 4H), 2,77-2,59 (m, 4H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,01-1,01 (m, 18H), 1,19 (d, $J = 6,9$ Γμ, 6H)
I- 37 ^g	DW	AF	1091,4	12,05-11,91 (m, 1H), 11,10 (s, 1H), 9,04 (d, J = 7,7 Γμ, 1H), 8,91-8,85 (m, 1H), 8,50-8,48 (m, 1H), 8,13-7,96 (m, 3H), 7,53-7,42 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,24-5,15 (m, 1H), 5,09-4,97 (m, 1H), 4,51 (t, J = 8,3 Γμ, 1H), 4,24-4,14 (m, 3H), 3,98-3,75 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,37-2,25 (m, 5H), 2,14-1,91 (m, 6H), 1,80-1,55 (m, 13H)
I- 39 ^e	AL	-	1035,5	12,20-11,99 (m, 1H), 11,11-11,06 (m, 1H), 8,87-8,79 (m, 1H), 8,57-8,46 (m, 3H), 8,01-7,93 (m, 1H), 7,83-7,73 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,7 Γμ, 1H), 7,49-7,43 (m, 1H), 7,34-7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,92-6,85 (m,

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^{+}$	4, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7, 7,
I- 50°	(4R)-4- аминопе нтанами	АМ	972,5	1H), 6,75 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,90-4,80 (m, 1H), 4,49 (t, J = 8,4 Γμ, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,60-3,49 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1 H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 2 H), 3,04-2,99 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,24-1,86 (m, 8H), 1,80-1,46 (m, 14H) 12,18-12,00 (m, 1H), 11,09-11,05 (m, 1H), 8,87-8,78 (m, 1H), 8,53 (d, J = 7,1 Γμ, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 1H), 7,58,740 (m, 1H), 7,48,743
	Д			(m, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 2H), 6,88-6,76 (m, 1H), 6,75-6,62 (m, 1H), 5,38-5,28 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,33-4,25 (m, 1H), 4,20-4,11 (m, 1H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,83-3,64 (m, 2H), 3,40-3,30 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 2,92-2,83 (m, 1H), 2,71-2,54 (m, 5H), 2,18-2,04 (m, 3H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 3H), 1,62-1,52 (m, 2H), 1,51-1,29 (m, 8H), 1,06-0,99 (m, 3H)
I- 51°	AN	AM	1142,6	12,19-11,98 (m, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,84-8,79 (m, 1H), 8,55-8,50 (m, 1H), 8,09 (t, J = 7,7 Γμ, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,61-7,48 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,31-7,19 (m, 2H), 5,38-5,27 (m, 1H), 5,02-4,90 (m, 1H), 4,42-4,33 (m, 1H), 4,23-4,13 (m, 1H), 4,11-3,88 (m, 4H), 3,83-3,52 (m, 2H), 3,36-3,29 (m, 5H), 3,25 (s, 3H), 3,22 (s 3H), 2,95-2,83 (m, 1H), 2,75-2,54 (m, 5H), 2,27-2,08 (m, 3H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,80-1,63 (m, 4H), 1,52-1,28 (m, 7H)
I- 59 ^f	BL	ВК	1133,6	12,17-11,97 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,45-8,39 (m, 1H), 8,38- 8,29 (m, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,01- 7,94 (m, 1H), 7,53 (d, J = 8,7 Γμ, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 7,17 (s, 4H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,95- 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,39-5,30 (m, 1H), 5,05-4,93 (m, 1H), 4,91-4,75 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,28-4,16 (m, 4H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,84-

I-№	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	
				3,71(m, 2H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,34
				(s, 3H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,93-2,79
				(m, 2H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,23-2,04
				(m, 5H), 2,04-1,85 (m, 4H), 1,83-1,73
				(m, 3H), 1,72-1,46 (m, 11H), 1,22-1,13
				(m, 6H)
I-	AP	AQ	1195,6 ^b	12,10 (d, $J = 47,7$ Гц, 1H), $11,09$ (s,
70 ^{c,d}				1H), 8,84-8,82 (m, 2H), 8,59-8,50 (m,
				2H), 8,38-8,23 (m, 1H), 7,98 (d, J = 8,9
				Гц, 1H), 7,83-7,73 (m, 2H), 7,60-7,49
				(m, 3H), 7,46 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 7,30-
				7,26 (m, 1H), 7,05-6,93 (m, 2H), 6,90-
				6,70 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,1
				Гц, 1H), 5,04-4,87 (m, 1H), 4,51-4,41
				(m, 3H), 4,31-4,19 (m, 2H), 4,09-3,94
				(m, 1H), 3,87-3,79 (m, 1H), 3,46-3,32
				(m, 4H), 3,30 (m, 3H), 2,96-2,87 (m,
				1H), 2,80-2,55 (m, 6H), 2,31-2,09 (m,
				4H), 2,09-1,60 (m, 8H), 1,46 (s, 9H),
				1,15 (d, J = 6,8 Гц, 6H)

^а На стадии 2 в реакцию сочетания вводили промежуточную кислоту AG, если не указано иное. На стадии 4 в реакцию сочетания вводили промежуточную фосфоновую кислоту АН, если не указано иное. Стадию 1 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-2 ч. Стадию 2 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-4 ч. Стадию 3 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-2 ч. В качестве растворителя использовали диоксан, EtOAc, ТГФ или ДХМ; Для удаления защитной группы вместо ТФК также можно использовать НС1 в диоксане. Стадию 4 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-3 ч. При проведении реакции сочетания также можно использовать РуВОР, ТЭА в ДМА. Стадию 5 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-2 ч; в качестве растворителя использовали АЦН или ДХМ. ВЖХМС: указан ион [(М-Н)], а не ион $[(M+H)]^+$. ^сПри синтезе этого соединения реакцию сочетания с использованием промежуточного продукта AG на стадии 2 не проводили. ^dHa стадии 5 для удаления защитной группы фосфонатной группы использовали бромтриметилсилан, реакцию проводили в ДХМ при 40°C в течение 16 ч и конечное соединение очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой. ^еПри синтезе этого соединения стадию 1 не проводили и на стадии 2 использовали промежуточный амин AL для реакции сочетания с промежуточной

5

10

15

кислотой AG. ^fПри синтезе этого соединения стадию 1 не проводили, для проведения реакции сочетания на стадии 2 использовали приведенные амин и кислоту, а не промежуточный продукт AG. ^gНа стадии 2 вместо промежуточного продукта AG использовали промежуточную кислоту BK.

5

10

Пример 5. Синтез 2-[[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{[4,13]}$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-57)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13] тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат

5

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-6-(5-оксопентил)-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-

ил]карбамата (60,00 мг, 0,083 ммоля) и КОАс (24,34 мг, 0,25 ммоля, промежуточный продукт АО) в i-PrOH (4,00 мл) и ДХМ (1,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли 3-(5-амино-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1ил)пиперидин-2,6-дион (27,21 мг, 0,10 ммоля) и смесь перемешивали в течение 3 ч. После завершения смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 25 до 40% за 20 мин; детектирование: $У\Phi$, 220 нм) и получали искомое соединение (53 мг, выход 65%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,01 (d, J = 16,4 Гц, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,77-7,55 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 6,86-6,82 (m, 3H), 6,69-6,60 (m, 1H), 6,43-6,32 (m, 2H), 5,96-5,90 (m, 1H), 5,52-5,48 (m, 1H), 5,27-5,08 (m, 2H), 4,52-4,48 (m, 3H), 4,34-4,30 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 3H), 3,23-3,07 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,97-2,69 (m, 2H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 3H), 2,13-1,97 (m, 2H), 1,87-1,56 (m, 6H), 1,48 (s, 9H), 1,44-1,40 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 3H); ЖХ/МС $(M \ni P, m/z): [(M+1)]^+ = 984,4.$

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S)-2-[[(2S,11S)-11-Амино-6-(5-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (53,00 мг, 0,054 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (48 мг, выход 97%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 11,13 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,48-8,40 (m, 4H), 7,83 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,46 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,96 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,38-4,34 (m, 2H), 4,27-4,14 (m, 4H), 3,76-3,62 (m, 2H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,52-3,38 (m, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,18 (s,

3H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,97-2,85 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,17-2,09 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,61-1,45 (m, 1H), 1,41-1,31 (m, 1H), 1,27-1,15 (m, 1H); $\mathbb{X}X/MC$ ($\mathbb{U}P$, \mathbb{m}/\mathbb{z}): $[(M+1)]^+ = 884,4$.

Стадия 3 - 2-[[(2S,11S)-2-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(4-

5

10

15

20

25

метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-(5-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору (2S)-2-[[(2S,11S)-11-амино-6-(5-[[1-(2,6диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]амино]пентил)-12оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0⁴,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидгидрохлорида (48,00 мг, 0,052 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5карбонилфосфоновой кислоты (56,74 мг, 0,130 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (2 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (39,69 мг, 0,261 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 20 до 40% за 25 мин; детектирование: У Φ , 220 нм) и получали искомое соединение (14 мг, выход 24%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,95 (d, J = 7.9 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,57-8,55 (m, 1H), 8,31 (d, $J = 7.6 \Gamma \mu$, 1H), 7,96 (d, $J = 8.8 \Gamma \mu$, 1H), 7,86-7,82 (m, 2H), 7,55-7,42 (m, 4H), 7,30 (s, 1H), 7,23-7,11 (m, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,82-6,78 (m, 2H), 6,42-6,40 (m, 1H), 6,32-6,28 (m, 1H), 5,26-5,22 (m, 1H), 5,17-5,13 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,39-4,35 (m, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,20-3,16 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,07-2,97 (m, 4H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,77-2,55 (m, 3H), 2,33-2,19 (m, 2H), 2,14-2,05 (m, 3H), 2,03-1,88 (m, 3H), 1,86-1,75 (m, 1H), 1,72-1,53 (m, 4H), 1,46-1,37 (m, 2H); $\mathbb{K}X/MC$ ($\mathbb{M}P$, \mathbb{m}/z): $[(M+1)]^+ =$ 1135,5.

30 Пример 6. Синтез 2-[[(2S,11S)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-65)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S,11S)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0 4 ,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат

5

К смеси dtbbpy (4,04 мг, 0,015 ммоля) и ДМЭ (2,00 мл) при КТ добавляли комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (3,31 мг, 0,015 ммоля) и смесь продували азотом в течение 10 мин. К смеси трет-бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-

12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (1,00 г, 1,51 ммоля, промежуточный продукт АТ) и 3-[5-(6-бромгексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-диона (763,72 мг, 1,81 ммоля, промежуточный продукт АU) в ДМЭ (15,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли трис(триметилсилил)силан (374,73 мг, 1,51 ммоля), Na₂CO₃ (479,17 мг, 4,52 ммоля), Ir[dF(CF₃)ppy]₂(dtbpy)PF₆ (16,91 мг, 0,015 ммоля) исодержащую катализатор смесь. Конечную реакционную смесь облучали с помощью ультрафиолетовой лампы при КТ в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: МеСN в воде (0,1% МК), градиентный режим: от 50 до 70% за 20 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (812 мг, выход 58%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 мг.)МГц, хлороформ-d) δ 8,62-8,58 (m, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,45 (d, J = 8,0 Γ_{H} , 2H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 6,89-6,85 (m, 4H), 6,74 (d, J = 8,0 Γ_{H} , 1H), 5,84 (d, $J = 5.9 \Gamma \mu$, 1H), 5,26-4,49 (m, 3H), 4,47-4,40 (m, 1H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,33-3,20 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,89-2,85 (m, 2H), 2,79-2,60 (m, 4H), 2,54-2,50 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,29-2,17 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 1H), 1,69-1,53 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,39-1,35 (m, 3H), 1,30-1,27 (m, 4H); $\mathbb{K}X/MC$ (H3P, m/z): $[(M+1)]^+ = 926,4$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S)-2-[[(2S,11S)-11-Амино-6-[6-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пропанамидгидрохлорид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S,11S)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (300,00 мг, 0,32 ммоля) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НС1 (газообразный) в 1,4-диоксане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (268 мг, выход 96%) в виде светло-желтого твердого вещества. 1 H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 8,62-8,58 (m, 1H), 8,50-8,39 (m, 3H), 7,90-7,80 (m,

2H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,07-6,93 (m, 3H), 6,89-6,85 (m, 2H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,40-4,36 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,50-3,30 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,18 (m, 3H), 3,14-3,10 (m, 2H), 2,95-2,91 (m, 2H), 2,80-2,57 (m, 5H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 1H), 1,67-1,51 (m, 3H), 1,41-1,26 (m, 6H); XX/MC (YYP, YZ): YZ

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - 2-[[(2S,11S)-6-[6-[1-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-2-[[(1S)-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]этил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

При перемешивании к раствору (2S)-2-[[(2S,11S)-11-амино-6-[6-[1-(2,6диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1азатрицикло[6.4.1.0[^][4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-ил]формамидо]-N-[(4метансульфонилфенил)метил]пропанамидгидрохлорида (268,00 мг, 0,31 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (270,47 мг, 0,62 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (3,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (236,53 мг, 1,55 ммоля) и смесь перемешивали в течение 16 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: С18, силикагель; подвижная фаза: MeCN в воде (10 ммоль/л МК), градиентный режим: от 20 до 40% за 25 мин; детектирование: УФ, 220 нм) и получали искомое соединение (96,9 мг. выход 29%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц.)ДМСО- d_6) δ 12,09 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,96-8,92 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55-8,51 (m, 1H), 8,29 (d, $J = 7.1 \Gamma \mu$, 1H), 7,97 (d, $J = 8.8 \Gamma \mu$, 1H), 7,89-7,79 (m, 2H), 7,58-7,42 (m, 4H), 7,08-6,98 (m, 2H), 6,97-6,94 (m, 1H), 6,94-6,84 (m, 2H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,15-5,11 (m, 1H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,34-4,30 (m, 3H), 3,52-3,38 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,14-3,04 (m, 2H), 3,03-2,83 (m, 2H), 2,80-2,67 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,66-1,53 (m, 4H), 1,38-1,34 (m, 4H), 1,27 (d, $J = 7,1 \Gamma \mu$, 3H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M -1)] = 1075,4.

Пример 7 (методика 4): Синтез (2-{[(5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил} пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-

оксобутан-2-ил]карбамоил}пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5ил)дифторметилфосфоната (I-84)

Стадия 1 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил} пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил} пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

5

10

При перемешивании к раствору (2S,4R)-1-[(2S)-2-(4-{3-[(2S)-2-амино-4-карбамоилбутокси]-2-хлорфенил} бутанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (850 мг, 1,07 ммоля, промежуточный продукт F) и (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновой кислоты (413,73 мг, 1,07 ммоля, промежуточный продукт AW) в ДМА (8,5 мл) в атмосфере азота при

0°C добавляли ТЭА (543,12 мг, 5,37 ммоля) и ГАТУ (489,80 мг, 1,29 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере N_2 при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с 5 добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 25 до 55% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (730 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,73 (s, 1H), 7,61 (d, J = 10 7,9 Γ u, 1H), 7,43-7,33 (m, 4H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,03-6,94 (m, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 6,80-6,65 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 9,4 \Gamma \mu$, 1H), 6,35 (d, $J = 8,6 \Gamma \mu$, 1H), 5,56-5,44 (m, 1H), 5,41-5,35 (m, 1H), 5,9-5,02 (m, 1H), 4,85-4,79 (m, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 4,66-4,48 (m, 2H), 4,36-4,17 (m, 3H), 4,14-3,96 (m, 3H), 3,92-3,81 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,71-3,60 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 1H), 2,94-2,68 (m, 2H), 15 2,55 (s, 3H), 2,51-2,33 (m, 4H), 2,29-2,20 (m, 3H), 2,18-2,08 (m, 5H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,51 (d, J = 7,1 Γ ц, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,07 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1122,5.$

Стадия 2 - Метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил} пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил} пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилатгидрохлорид

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-[(трет-

20

25

30

бутоксикарбонил)амино]-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил} пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил} пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (730 мг, 0,65 ммоля) в ДХМ (14 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор 4 М раствор НСІ (газообразный) в 1, 4-диоксане (12 мл). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирание с Et_2O (15 мл). Осадившиеся твердые вещества собирали фильтрованием и промывали с помощью Et_2O (2×2 мл) затем сушили

при пониженном давлении и получали искомое соединение (680 мг, выход 96%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, метанол- 4) δ 10,04 (s, 1H), 7,60-7,51 (m, 4H), 7,22-7,16 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 2H), 5,04-5,01 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 2H), 4,55-4,37 (m, 3H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 2H), 4,06-3,95 (m, 1H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,62-3,46 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,53-2,43 (m, 2H), 2,41-2,34 (m, 4H), 2,25-2,03 (m, 4H), 2,01-1,82 (m, 4H), 1,53 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,06 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, 1 Р, 1 Р, 1 Р = 1022,4.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - Метил-(5S,8S,10aR)-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил}пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил}пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-5-{5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-амидо}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилат

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8- $\{[(2S)-4$ карбамоил-1-[2-хлор-3- $(3-\{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-\{[(1S)-1-[4-(4-метил-$ 1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил}пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1оксобутан-2-ил]карбамоил}пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилатгидрохлорида (300 мг, 0,283 ммоля) и 5-((диэтоксифосфорил)дифторметил)бензо[b]тиофен-2карбоновой кислоты (103,19 мг, 0,283 ммоля, промежуточный продукт АХ) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли ТЭА (143,31 мг, 1,415 ммоля) и ГАТУ (129,24 мг, 0,340 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 25 до 55% В за 30 мин; скорость потока: 65 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 51% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (200 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,)хлороформ-d) δ 8,69 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 8,01-7,79 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,6 Γ u, 1H), 7,54-7,45 (m, 1H), 77,43-34 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,21-6,99 (m, 2H), 6,87-6,69(m, 3H), 6,65-6,39 (m, 1H), 6,04-5,98 (m, 1H), 5,35-5,30 (m, 1H), 5,15-5,03 (m, 1H), 4,84-4,57 (m, 2H), 4,54-4,49 (m, 1H), 4,43-4,11 (m, 6H), 4,11-3,95 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,69-3,53 (m, 2H), 3,42-3,34 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,47-2,29 (m, 4H), 3,01-2,03 (m, 9H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,7 Γ µ, 3H), 1,35-1,28 (m, 6H), 1,05 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺= 1368,8.

5

10

15

20

25

30

Стадия 4 - (2-{[(5S,8S,10aR)-3-Ацетил-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-[2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил}пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил}пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-ил)дифторметилфосфонат (ион NH_4^+)

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-8- $\{[(2S)-4-карбамоил-1 [2-хлор-3-(3-{[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-{[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5$ ил)фенил]этил]карбамоил}пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2ил]карбамоил}пропил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил}-5-{5-[(диэтоксифосфорил)дифторметил]-1-бензотиофен-2-амидо}-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилата (100 мг, 0,074 ммоля) в ДХМ (2,5 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли TMSI (73,08 мг, 0,37 ммоля) и N,О-бис(триметилсилил)трифторацетамид (БСТФА, 64,79 мг, 0,365 ммоля) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 15 до 45% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 31% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (41,8 мг, выход 41%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09-8,94 (m, 2H), 8,38 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 8,23 (d, J = $9,4 \Gamma \mu$, 1H), 8,05-7,96 (m, 2H), 7,90-7,86 (m, 1H), $7,63 (d, J = 8,7 \Gamma \mu$, 1H), 7,46-7,38(m, 4H), 7,25-7,09 (m, 4H), 7,00 (d, J = 8,3 Γ μ , 1H), 6,90 (d, J = 7,6 Γ μ , 1H), 6,72 (d, $J = 7.7 \Gamma \mu$, 1H), 5,0-4,82 (m, 3H), 4,54 (d, $J = 9.3 \Gamma \mu$, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,36-4,25 (m, 3H), 4,07-3,78 (m, 5H), 3,72-3,60 (m, 7H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37-2,29 (m, 2H), 2,22-2,14 (m, 4H), 2,08-1,97 (m, 3H), 1,90-1,70 (m, 8H), 1,38 (d, $J = 7.0 \Gamma \mu$, 3H), 0.96 (s. 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z); $[(M+H)]^+ = 1312.5$.

Таблица 6: Соединения, синтезированные по методике 4, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты и на стадии 3 проводили реакцию сочетания с соответствующей кислотой

I-	Стадия	Стадия	Стадия	ЖХ/МС	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
№a	1, амин	1,	3,	(ИЭP, m/z)	
		кислота	кислота	$(M+H)^+$	
I-82	F	Н	AY	1274,6	12,06 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80-8,76 (m, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 8,22-8,17 (m, 2H), 8,03-87,98 (m, 1H), 7,89-7,82 (m, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,25-7,14 (m, 2H), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,06-4,96 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,31-4,21 (m, 2H), 4,10-3,99 (m, 2H), 3,97-3,80 (m, 1H), 3,72-3,57 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,73-2,64 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35-2,17 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 3H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 2H), 1,84-1,65 (m, 7H), 1,38 (d, J = 7,0 Γπ, 3H), 1,27-1,22 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)
I-83	F	H	AX	1296,3	8,99 (s, 1H), 8,41-8,30 (m, 2H), 8,18-8,07 (m, 3H), 8,06-7,98 (m, 1H), 7,88 (d, J = 9,1 Γ μ, 1H), 7,64- 7,56 (m, 1H), 7,46-7,34 (m, 4H), 7,27-7,16 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,93-6,85 (m, 1H), 6,81-6,65 (m, 1H), 5,05-4,85 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,3 Γ μ, 1H), 4,47-4,21 (m, 3H), 4,21-3,99 (m, 4H), 3,99-3,79 (m, 1H), 3,79-3,57 (m, 3H), 3,40 (t, J = 11,8 Γ μ, 2H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,69 (d, J = 8,3 Γ μ, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,36-2,28 (m, 2H), 2,23- 2,09 (m, 6H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,95-1,64 (m, 10H), 1,38 (d, J = 7,0 Γ μ, 3H), 0,95 (s, 9H)
I-86	F	AW	AY	1290,3	9,10-8,91 (m, 3H), 8,39-8,29(m, 2H), 8,22 (d, J = 8,5 Γμ, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Γμ, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Γμ, 1H), 7,86 (d, J = 9,2 Γμ, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,42-7,34 (m,

I- Стадия Стадия Стадия ЖХ/М	С 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_{6}) δ
N_0^a 1, амин 1, 3, (ИЭР,	m/z)
кислота кислота (М+Н)	
	2H), 7,26-8,19 (m, 2H), 7,14-7,06
	$(m, 1H), 7,00 (d, J = 8,2 \Gamma \mu, 1H),$
	$6,89$ (d, $J = 7,6$ Γ_{II} , $1H$), $6,76-6,71$
	(m, 1H), 4,99-4,85 (m, 2H), 4,54
	$(d, J = 9.2 \Gamma \mu, 1H), 4.48-4.37 (m,$
	1H), 4,37-4,22 (m, 2H), 4,13-3,95
	(m, 2H), 4,12-3,96 (m, 1H), 3,84-
	3,71 (m, 1H), 3,71-3,56 (m, 6H),
	3,52 (s, 3H), 3,09-3,00 (m, 2H),
	2,73-2,61 (m, 2H), 2,46 (s, 3H),
	2,36-2,25 (m, 2H), 2,24-2,07 (m,
	4H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,88-1,65
	$(m, 8H), 1.38 (d, J = 6.9 \Gamma \mu, 3H),$
	0,95 (s, 9H)
I-87 F AW B 1273,5	,
	1H), 8,89 (s, 1H), 8,80-8,67 (m,
	1H), 8,39 (d, $J = 7.8 \Gamma \mu$, 1H), 8,07-
	$7.95 \text{ (m, 2H)}, 7.89 \text{ (d, J} = 9.2 \Gamma \text{u,}$
	1H), 7,48-7,36 (m, 7H), 7,25-7,14
	$(m, 2H), 7,01 (d, J = 8,3 \Gamma \mu, 1H),$
	$6,90 \text{ (d, J = 7,6 }\Gamma\text{u, 1H)}, 6,80-6,71$
	(m, 1H), 5,04-4,87 (m, 2H), 4,55
	$(d, J = 9.3 \Gamma \mu, 1H), 4.49-4.42 (m,$
	1H), 4,40-4,20 (m, 3H), 4,10-3,98
	(m, 2H), 3,91-3,79 (m, 3H), 3,71-
	3,57 (m, 6H), 3,56-3,51 (m, 3H),
	2,79-2,61 (m, 2H), 2,47 (s, 3H),
	2,36-2,26 (m, 2H), 2,26-1,96 (m,
	4H), 1,95-1,68 (m, 10H), 1,39 (d, J
	$= 7.0 \Gamma \mu, 3H), 0.96 (s, 9H)$
I-88 F A AY 1232,5	
	2H), 8,24-8,18 (m, 1H), 8,10-7,99
	$(m, 2H), 7,87 (d, J = 9,3 \Gamma \mu, 1H),$
	7,48-7,34 (m, 4H), 7,26-7,15 (m,
	2H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J
	$= 7.6 \Gamma \mu$, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,03-
	4,84 (m, 2H), 4,58-4,38 (m, 2H),
	4,35-4,26 (m, 2H), 4,16-3,87 (m,
	3H), 3,64-3,59 (m, 2H), 3,06-3,02
	(m, 2H), 2,69-2,65 (m, 1H), 2,46
	(s, 3H), 2,37-2,25 (m, 1H), 2,25-
	2,15 (m, 3H), 2,12-1,95 (m, 3H),
	1,95-1,73 (m, 10H), 1,74-1,63 (m,
	2H), 1,62-1,46 (m, 2H), 1,41-1,35
	(m, 3H), 1,22-1,12 (m, 4H), 0,95
	(s, 9H)
I-89 F A AX 1253,5	

I-	Стадия	Стадия	Стадия	ЖХ/МС	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	1,	3,	(ИЭР, m/z)	
		кислота	кислота	$(M+H)^+$	
					1H), 8,38 (d, $J = 7,7 \Gamma \mu$, 1H), 8,29
					(s, 1H), 8,04-7,98 (m, 2H), 7,88 (d,
					$J = 9.2 \Gamma \mu$, 1H), 7,63 (d, $J = 8.7$
					Гц, 1Н), 7,47-7,34 (m, 4Н), 7,33-
					7,15 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 1H),
					6,92-6,86 (m, 1H), 6,75 (s, 1H),
					5,0-4,84 (m, 2H), 4,54 (d, J = 9,3)
					Гц, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35-
					4,25 (m, 4H), 4,15-3,98 (m, 2H),
					3,95-3,89 (m, 1H), 3,65-3,58 (m,
					2H), 2,76-5,64 (m, 2H), 2,46 (s,
					3H), 2,34-2,14 (m, 4H), 2,13-1,73
					(m, 4H), 1,93-1,73 (m, 10H), 1,72-
					1,65 (m, 4H), 1,61-1,44 (m, 2H),
					$1,38$ (d, $J = 7,0$ Γ ц, 3 H), $0,96$ (s,
					9H)
I- ,	BL	BK	AX	1172,7	11,09 (s, 1H), 8,58-8,54 (m 2H),
97 ^b					8,39-8,35 (m, 1H), 8,31-8,27 (m,
					1H), 8,13 (s, 2H), 7,66-7,62 (m,
					1H), 7,27-7,18 (m, 4H), 7,06 (s,
					1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,90-6,86
					(m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,34 (dd, J =
					12,8, 5,4 Гц, 1H), 4,95 (s, 1H),
					4,46-4,42 (m, 1H), 4,19-4,15 (m,
					3H), 3,77-3,73 (m, 2H), 3,34 (s,
					3H), 2,91-2,87 (m, 1H), 2,65-2,59
					(m, 8H), 2,14-2,07 (m, 4H), 2,04-
					2,00 (m, 3H), 1,92-1,88 (m, 1H),
					1,66-1,47 (m, 15H), 0,98-0,92 (m,
	_				6H)
I-98	F	AZ	BA	1312,5	8,99 (s, 1H), 8,78-8,76 (m, 1H),
					8,41-8,39 (m, 1H), 8,32 (s, 1H),
					8,12-8,01 (m, 2H), 7,92-7,88 (m,
					1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,46-7,37
					(m, 3H), 7,29-7,16 (m, 2H), 7,02-
					6,99 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H),
					6,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,95-
					4,92 (m, 1H), 4,79-4,75 (m, 1H),
					4,56-4,52 (m, 1H), 4,46-4,42 (m,
					2H), 4,31-4,28 (m, 1H), 4,17-4,11-
					3,92 (m, 5H), 3,78-3,74 (m, 2H),
					3,64-3,60 (m, 2H), 3,30-3,27 (m,
					1H), 3,20-3,14 (m, 3H), 2,71-2,64
					(m, 4H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,22-
					2,18 (m, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H),
					1,85-1,67 (m, 12H), 1,60-1,56 (m,
					1H), 1,42-1,20 (m, 6H), 0,95 (s,

I-	Стадия	Стадия	Стадия	ЖХ/МС	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	1, кислота	3, кислота	(ИЭР, m/z) (M+H) ⁺	
					9H)

^аСтадию 1 во всех случаях проводили при КТ в течение 3-12 ч. Стадию 2 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-4 ч. Также можно использовать другие реагенты для удаления защитной группы, такие как ТФК. Стадию 3 во всех случаях проводили при КТ в течение 1-2 ч. Для проведения реакции сочетания вместо ГАТУ также можно использовать ТЭА в NMP. ^bНе требовалось проведение стадии 2 удаления защитной группы.

5

10

Пример 8 (методика 5): Синтез 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил) фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-36)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

При перемешивании к смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-амино-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидгидрохлорида (346,10 мг, 0,431 ммоля, промежуточный продукт ВF) и ТЭА (130,77 мг, 1,29 ммоля) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли (5S,8S,10aR)-5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоновую кислоту (311,38 мг, 0,431 ммоля, промежуточный продукт АМ) и

РуВОР (269,01 мг, 0,517 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 50-70% В за 30 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 60% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (446 мг, выход 70%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц.)хлороформ-d) δ 8,93 (s, 1H), 7,62-7,54 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 4H), 7,32-7,26 (m, 5H), 7,03-6,96 (m, 1H), 6,88-6,54 (m, 6H), 5,93-5,52 (m, 2H), 5,31-5,27 (m, 1H), 5,16-4,99 (m, 1H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,66-4,41 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 4,19-4,05 (m, 5H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,06 (m, 1H), 3,01-2,71 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,52-2,39 (m, 1H), 2,32-2,11 (m, 14H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,69-1,48 (m, 30H), 1,46 (d, $J = 6.9 \Gamma \mu$, 3H), 1,36-1,28 (m, 1H), 1,21-1,10 (m, 1H), 1,04 (s, 9H); $\frac{1}{M}$ X/MC ($\frac{1}{M}$ 3P, $\frac{1}{M}$ 7): $\left[\frac{1}{M}$ 4H) $\right]^{+}$ = 1471,6.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - (2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-Амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2-фторфенил]гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидтрифторацетат

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (446,90 мг, 0,304 ммоля) в ДХМ (8 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли ТФК (1,50 мл, 20,20 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение

(440 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1371.6.$

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-Карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонил-(трет-бутокси)фосфиновая кислота

При перемешивании к смеси (2S,4R)-1-[(2S)-2-(6-[3-[(2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-карбамоилбутокси]-2фторфенил] гексанамидо)-3,3-диметилбутаноил]-4-гидрокси-N-[(1S)-1-[4-(4метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]пирролидин-2-карбоксамидтрифторацетата (303,40 мг, 0,206 ммоля) и ТЭА (0,06 мл, 0,618 ммоля) в ДМА (5 мл) в атмосфере азота при 0°С добавляли 5-[[трет-бутокси(гидрокси)фосфорил]карбонил]-1Hиндол-2-карбоновую кислоту (67,14 мг, 0,206 ммоля, промежуточный продукт АН) и РуВОР (128,91 мг, 0,248 ммоля). Затем полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 50% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (160 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц,)ДМСО- d_6) δ 12,16-11,97 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Γ μ , IH), 8,11-7,94 (m, IH), 7,79 (d, IH), 7,56-7,49(m, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,86-6,64 (m, 3H), 5,33 (dd, $J = 12,7,5,2 \Gamma \mu, 1H$), 5,18-4,87 (m, 3H), 4,51 (d, $J = 9,3 \Gamma \mu, 1H$), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,32-4,14 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 4H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,82 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 8H), 2,48-2,44 (m, 3H), 2,36-2,05 (m, 6H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,91-1,62 (m, 7H), 1,61-1,40 (m, 13H),

1,39 (s, 9H), 1,387-1,20 (m, 4H), 0,93 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1679,9$.

Стадия 4 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-Карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-

ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

5

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(2S)-4-карбамоил-1-[2-фтор-3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)фенокси]бутан-2-ил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонил-(трет-бутокси)фосфиновой кислоты (145,70 мг, 0,087 ммоля) в АЦН (6,00 мл) в атмосфере азота при 25°С добавляли ТФК (1,00 мл, 13,46 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 25-55% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном

55% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (32,8 мг, выход 23%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,16-11,97 (m, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,37 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 8,11-7,94 (m, 2H), 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,48-7,33 (m, 6H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,86-6,64 (m, 3H), 5,33 (dd, J = 12,7, 5,2 Гц, 1H), 5,18-4,87 (m, 3H), 4,51 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,45-4,34 (m, 2H), 4,32-4,14 (m, 2H), 4,09-3,86 (m, 4H), 3,84-3,68 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,05-2,82 (m, 2H), 2,76-2,53 (m, 8H), 2,48-2,44 (m, 3H), 2,36-2,05 (m, 6H), 2,07-1,95 (m, 4H), 1,91-1,62 (m, 7H), 1,61-1,19 (m, 17H), 0,93 (s, 9H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)]⁺ = 1622,7.

Таблица 7: Соединения, синтезированные по методике 5, где на стадии 1 вводили в реакцию сочетания соответствующие амины и кислоты

I-	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^+$	1131111 (100 111 H, A1120 H) 0
I-3	BN	A	1212,5	11,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s,
			1-1-,-	1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,41-8,37 (m,
				1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,99-7,90 (m,
				1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,42-7,35 (m,
				6H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m,
				2H), 6,88-6,75 (m, 1H), 5,08-5,02 (m,
				1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,54-4,50 (m,
				1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,20 (m,
				3H), 4,07-3,90 (m, 3H), 3,63-3,59 (m,
				2H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,59-2,55 (m,
				2H), 2,47 (s, 3H), 2,39-2,25 (m, 1H),
				2,24-2,10 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 3H),
				1,94-1,78 (m, 7H), 1,76-1,45 (m, 10H),
				1,41-1,37 (m, 3H), 0,94 (s, 9H)
I-4	CF	A	1240,5	11,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s,
1-4	Cr	A	1240,3	11,81 (8, 111), 8,99 (8, 111), 8,89 (8, 111), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,41-8,37 (m,
				1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,99-7,90 (m,
				1H), 7,84-7,80 (m, 1H), 7,42-7,35 (m,
				6H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,02-6,98 (m,
				2H), 6,88-6,75 (m, 1H), 5,08-5,02 (m,
				1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,54-4,50 (m,
				1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,31-4,20 (m,
				3H), 4,07-3,90 (m, 3H), 3,63-3,59 (m,
				2H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,59-2,55 (m,
				2H), 2,47 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 7H),
				2,09-1,95 (m, 3H), 1,94-1,78 (m, 8H),
				1,76-1,45 (m, 10H), 1,41-1,37 (m, 3H),
1.0	DA	Α.	1100.5	1,29-1,26 (m, 2H), 0,94 (s, 9H)
I-9	DA	A	1198,5	11,81 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,89 (s,
				1H), 8,66 (d, J = 6,9 Γ u, 1H), 8,40 (d, J
				$= 7.8 \Gamma \text{µ}, 1\text{H}), 8.03 \text{ (d, J} = 8.2 \Gamma \text{µ}, 1\text{H}),$
				7,96-6,87 (m, 2H), 7,49-7,34 (m, 6H),
				7,19 (s, 1H), 7,09-6,98 (m, 2H), 6,85-
				6,73 (m, 2H), 5,03-5,01 (m, 2H), 4,98-
				4,87 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 4,47-
				4,40 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 3H), 4,10-
				3,89 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 2,50-
				2,47 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,25-2,15
				(m, 3H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,98-1,45
				$(m, 17H), 1,38 (d, J = 6,9 \Gamma \mu, 3H), 0,95$
				(s, 9H)
I-	DX	AM	986,6	12,22-11,51(m, 1H), 8,95-8,90 (m,
26				1H), 8,55-8,43 (m, 1H), 8,00-7,92 (m,
				1H), 7,70-7,61 (m, 1H), 7,47-7,40 (m,
				1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,29-7,21 (m,

I-	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^{+}$, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,
				1H), 7,05-6,92 (m, 3H), 6,84-6,65 (m,
				2H), 5,41-5,28 (m, 1H), 5,10-4,96 (m,
				1H), 4,35-4,16 (m, 2H), 4,04-3,66 (m,
				4H), 3,64-3,62 (m, 6H), 3,01-2,85(m,
				2H), 2,67-2,58 (m, 3H), 2,19-1,83 (m,
				10H), 1,80-1,65 (m, 4H), 1,56-1,25 (m,
				12H), 0,94-0,79 (m, 2H)
I-	DO	A	1001,5	12,03 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,83-8,73
27				(m, 1H), 8,70-8,64 (m, 1H), 8,08-7,87
				(m, 2H), 7,58-7,37 (m, 2H), 7,27-7,11
				(m, 2H), 7,06-6,86 (m, 5H), 6,73 (s,
				1H), 5,40-4,93 (m, 2H), 4,38-4,23 (m,
				3H), 4,12-3,98 (m, 2H), 4,12-3,98 (m,
				1H), 3,32 (s, 3H), 2,98-2,82 (m, 2H),
				2,77-2,57 (m, 6H), 2,25-2,15 (m, 2H),
				2,11-1,95 (m, 3H), 1,94-1,74 (m, 7H),
				1,73-1,45 (m, 5H), 1,30-1,21 (m, 2H)
I-	CD	AM	1012,5	12,09-12,05 (m, 1H), 11,08 (s, 1H),
29				8,91-8,78 (m, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H),
				7,97-7,95 (m, 1H), 7,60-7,43 (m, 3H),
				7,26-7,19 (m, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H),
				6,87-6,79 (m, 1H), 6,68-6,65 (m, 1H),
				5,36-5,30 (m, 1H), 5,02-4,95 (m, 1H),
				4,35-4,30 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 2H),
				4,10-3,81 (m, 4H), 3,50-3,35 (m, 3H),
				3,32 (s, 3H),2,91-2,86 (m, 1H), 2,65-
				2,59 (m, 4H), 2,19-1,86 (m, 12H),
_	DD	43.5	004.5	1,80-1,54 (m, 2H), 1,53-1,32 (m, 15H)
I-	DB	AM	984,5	12,06-11,76 (m, 1H), 8,91-8,75 (m,
31				1H), 8,54 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,21-8,09
				(m, 1H), 8,02-7,91 (m, 1H), 7,47-7,26
				(m, 4H), 7,03-6,94 (m, 2H), 6,88-6,75
				(m, 1H), 6,74-6,66 (m, 1H), 5,38-5,30
				(m, 1H), 5,05-4,84 (m, 1H), 4,29-4,21
				(m, 1H), 4,20-4,12 (m, 1H), 3,95-3,85
				(m, 1H), 3,79-3,71 (m, 1H), 3,68-3,47
				(m, 3H), 3,46-3,30 (m, 5H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,75-2,67 (m, 1H), 2,66-2,53
				(m, 4H), 2,20-2,07 (m, 3H), 2,06-1,90
				(m, 4H), 1,85-1,62 (m, 6H), 1,56-1,28
				(m, 8H), 0,64-0,48 (m, 4H)
I-	DB	AM	1195,6	12,26 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,91-8,73
38		7 3174	1170,0	(m, 2H), 8,51-8,47 (m, 1H), 8,27-8,23
				(m, 1H), 7,98-7,94 (m, 1H), 7,79-7,75
				(m, 2H), 7,54-7,50 (m, 1H), 7,49-7,44
				(m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,31-7,27
				(m, 1H), 7,07-6,94 (m, 2H), 6,90-6,66
				(m, 2H), 5,42-5,26 (m, 1H), 4,97-4,93
	1	1	I .	1 \ , ===/; -; == -;= - \;*/; ';-' \ ';-'

I-	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^{+}$	
	,			(m, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,20-4,16
				(m, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,87-3,83
				(m, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,32 (s,
				3H), 3,23-3,18 (s, 3H), 2,92-2,88 (m,
				1H), 2,76-2,54 (m, 7H), 2,17-2,13 (m,
				3H), 2,03-1,99 (m, 5H), 1,87-1,83 (m,
				3H), 1,74-1,70 (m, 3H), 1,50-1,32 (m,
				9H), 1,28-1,24 (m, 3H)
I-	DM	AM	1183,4	12,08 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,85-8,78
40				(m, 1H), 8,56-8,44 (m, 2H), 8,20-8,07
				(m, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,89-7,85
				(m, 2H), 7,58-7,50 (m, 3H), 7,46-7,43
				(m, 1H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,02-6,94
				(m, 2H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,38-5,28
				(m, 1H), 5,03-4,90 (m, 2H), 4,52-4,41
				(m, 1H), 4,33-4,14 (m, 2H), 4,06-3,70
				(m, 3H), 3,67-3,49 (m, 2H), 3,33-3,32
				(m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (s, 3H),
				2,99-2,82 (m, 2H), 2,76-2,55 (m, 5H),
				2,44-2,08 (m, 4H), 2,05-1,95 (m, 4H),
				1,94-1,61 (m, 8H), 1,54-1,41 (m, 5H),
				$1,38 \text{ (d, J} = 7,0 \Gamma \text{ц, 3H)}$
I-	CW	AM	1183,4	12,09 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,83-8,78
41				(m, 1H), 8,54-8,47 (m, 2H), 8,25-8,13
				(m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,88-7,83
				(m, 2H), 7,61-7,50 (m, 3H), 7,45-7,42
				(m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,02-6,94
				(m, 2H), 6,87-6,72 (m, 2H), 5,39-5,27
				(m, 1H), 5,04-4,82 (m, 2H), 4,48-4,39
				(m, 1H), 4,32-4,14 (m, 2H), 4,08-3,74
				(m, 2H), 3,68-3,43 (m, 2H), 3,28 (s,
				3H), 3,19 (s, 3H), 2,99-2,78 (m, 2H),
				2,77-2,63 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 3H),
				2,47-2,19 (m, 2H), 2,18-1,91 (m, 8H), 1,90-1,60 (m, 7H), 1,54-1,42 (m, 6H),
				1,41-1,37 (m, 3H)
I-	CV	AM	1187,4	12,12 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,90-8,81
44		AIVI	1107,4	(m, 1H), 8,57-8,53 (m, 2H), 8,39-8,23
-1-7				(m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,77-7,73
				(m, 2H), 7,62-7,58 (m, 2H), 7,55-7,51
				(m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,29-7,25
				(m, 1H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,83-6,79
				(m, 2H), 5,38-5,34 (m, 1H), 5,02-54,98
				(m, 1H), 4,50-4,39 (m, 3H), 4,24-4,20
				(m, 3H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,88-3,84
				(m, 2H), 3,29-3,25 (m, 5H), 2,78-2,47
				(m, 6H), 2,18-2,14 (m, 3H), 2,08-1,66
				(m, 10H), 1,49-1,39 (m, 11H)
			<u> </u>	\(\m 1\cdot\1\frac{1}{1}\frac{1}\frac{1}{1}\frac{1}\frac{1}{1}\frac{1}\frac{1}{1}\frac{1}\frac{1}{1}\frac{1}\frac{1}{1}

I-	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
Noa	1, амин	кислота	m/z) $(M+H)^+$	
I-	DL	AM	1203,4	12,16 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,85-8,81
45				(m, 2H), 8,59 - 8,51 (m, 2H), 8,37-8,33
				(m, 2H), 7,99-7,95 (m, 3H), 7,90-7,81
				(m, 1H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,46 (s,
				1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,04-6,94 (m,
				3H), 6,84-6,80 (m, 2H), 5,35-5,31 (m,
				1H), 5,03-5,00 (m, 1H), 4,47-4,43 (m,
				4H), 4,35-4,14 (m, 3H), 4,02-3,77 (m,
				1H), 3,33-3,29 (m, 6H), 2,92-2,88 (m,
				1H), 2,53-2,46 (m, 4H), 2,19-2,15 (m,
				3H), 2,05-1,97 (m, 5H), 1,77-1,70 (m,
				4H), 1,47-1,43 (m, 9H)
I-	CU	AM	1187,4	12,14 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,86-8,82
46				(m, 1H), 8,61-8,57 (m, 1H), 8,50-8,46
				(m, 1H), 8,37-8,33 (m, 1H), 7,99-7,95
				(m, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,55-7,51
				(m, 1H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,40-7,24
				(m, 3H), 7,04-6,93 (m, 2H), 6,89-6,72
				(m, 2H), 5,35-5,31 (m, 1H), 5,01-4,97
				(m, 1H), 4,45-4,41 (m, 3H), 4,24 4,20
				(m, 2H), 4,04-3,78 (m, 2H), 3,33-3,30
				(m, 6H), 2,95-2,91 (m, 1H), 2,64-2,60
				(m, 6H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 5H), 1,82-1,70 (m, 10H), 1,49-1,41
				(m, 9H)
I-	ВО	DJ	1170,4	12,12-11,95 (m, 1H), 11,04 (s, 1H),
47	ВО		1170,4	8,82 (s, 1H), 8,62-8,54 (m, 1H), 8,46
' '				$(d, J = 6.8 \Gamma \text{H}, 1\text{H}), 8.35-8.25 \text{ (m}, 2\text{H}),$
				8,01-7,93 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 2H),
				7,52-7,49 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,30
				(s, 1H), 6,85-6,78 (m, 2H), 6,40 (s,
				1 H), 6,30 (d, $J = 8.5 \Gamma$ ц, 1H), 5,23 (dd,
				$J = 12.5, 5.4 \Gamma \mu, 1H), 5.01 (m, 1H),$
				4,43-4,35 (m, 3H), 4,25-4,20 (m, 3H),
				3,95-3,70(m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s,
				3H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,73-2,63 (m,
				2H), 2,15-2,09(m, 4H), 1,97-1,80 (m,
				11H), 1,75-1,38 (m, 6H), 1,15-1,01 (m,
				2H)
I-	ВО	DH	1170,4	12,13-11,95 (m, 1H), 11,04 (s, 1H),
48				8,82 (s, 1H), 8,58-8,51 (m, 1H), 8,43
				$(s, 1H), 8,31 (d, J = 7,7 \Gamma II, 1H), 7,97$
				$(d, J = 9,0 \Gamma \mu, 1H), 7,92-7,84 (m, 2H),$
				$7,54-7,47 \text{ (m, 3H)}, 7,43 \text{ (d, J} = 9,4 \Gamma \text{II},$
				1H), 7,28 (s, 1H), 6,85-6,78 (m 2H),
				6,42 (s, 1H), 6,34 - 6,28 (m, 2H), 5,23
				$(dd, J = 12.8, 5.3 \Gamma \mu, 1H), 5.04-4.98$
				(m, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,28-4,20

I-	Стадия	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹ Η ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
№º	1, амин	кислота	$m/z) (M+H)^{+}$	
				(m, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,76-3,52
				(m, 5H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (s, 3H),
				3,05-2,98 (m, 3H), 2,89-2,80 (m, 2H),
				2,63-2,50 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 3H),
				2,01-1,90 (m, 5H), 1,78-1,60 (m, 12H)

^аНа стадии 3 в реакции сочетания использовали промежуточный продукт АН, если не указано иное. На стадии 1 для проведения реакции сочетания также можно использовать ГАТУ, ТЭА в ДМА и проводить реакцию при КТ. Для удаления защитной группы на стадии 2 также можно использовать НС1 в ДХМ или диоксане и проводить реакцию при КТ. На стадии 4 в качестве растворителя также можно использовать ДХМ.

5

Пример 9 (методика 6): Синтез (2-(((3S,6S)-6-(((S)-5-амино-1-((4-10 метилсульфонил)бензил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-9-(6-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гексил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино[3,2,1]индол-3-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновой кислоты (I-81)

Стадия 1 - трет-Бутил-((3S,6S)-6-(((S)-5-амино-1-((4-(метилсульфонил)бензил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил) карбамоил)-9-<math>(6-(1-(2,6-и))-4-0) диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил) гексил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино[3,2,1]индол-3-ил) карбамат

5

10

В сосуд объемом 8 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (5,32 мг, 0,005 ммоля), трет-бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (342,00 мг,

5

10

15

20

25

30

0,475 ммоля, промежуточный продукт ВР), 3-[5-(6-бромгексил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (240,51 мг, 0,569 ммоля, промежуточный продукт АU), трис(триметилсилил)силан (118,01 мг, 0,475 ммоля) и Na₂CO₃ (150,90 мг, 1,42 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 4 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (1,04 мг, 0,005 ммоля) и dtbbpy (1,27 мг, 0,005 ммоля). Сосуд с катализатором герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 4 мл ДМЭ. Раствор прекатализатора обрабатывали ультразвуком или перемешивали в течение 5 мин, затем в реакционный сосуд шприцем добавляли 4 мл. Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт при КТ в течение 4 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-І, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК или 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 5-5% В за 10 мин,20-60% В за 40 мин; скорость потока: 80мл/мин; детектирование: 254 нм; искомые фракции собирали при 48% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (180 мг, выход 39%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,0 Γ_{U} , 1H), 8,27 (d, $J = 7.9 \Gamma_{\text{U}}$, 1H), 7,84 (d, $J = 8.3 \Gamma_{\text{U}}$, 2H), 7,46 (d, $J = 8.3 \Gamma_{\text{U}}$, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 7.9 \Gamma \mu$, 1H), 7.04-7.02 (m, 1H), 7.00 (d, $J = 8.0 \Gamma \mu$, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,39-5,28 (m, 1H), 5,13-5,06 (m, 1H), 4,43-4,31 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 2H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,58 (m, 3H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 3H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,35-1,29 (m, 4H); ЖХ/МС $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z}): [(\text{M}+1)]^+ = 983.2.$

Стадия 2 - (2S)-2-((3S,6S)-3-Амино-9-(6-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гексил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино[3,2,1]индол-6-карбоксамидо)-N1-(4-(метилсульфонил)бензил)пентандиамид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(2S,11S)-2-[[(1S)-3карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил] гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата 5 (180,00 мг, 0,183 ммоля) в ДХМ (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли раствор НСІ (газообразный) в 1,4-диоксане (1,50 мл, 6,00 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения полученную смесь концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (130 мг, выход 77%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,10 (s, 1H), 8,63 (t, J = 5.9 Гц, 1H), 8,52-8,40 (m, 3H), 7,85 (d, 10 $J = 7.2 \Gamma \mu$, 2H), 7,48 (d, $J = 8.0 \Gamma \mu$, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,05-7,02 (m, 1H), 7,01-6,93 $(m, 2H), 6,92-6,76 (m, 3H), 5,41-5,31 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 \Gamma \mu, J = 1,00 (m, 2H), 6,92-6,76 (m, 3H), 5,41-5,31 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 \Gamma \mu, J = 1,00 (m, 2H), 6,92-6,76 (m, 3H), 5,41-5,31 (m, 1H), 5,20-5,12 (m, 1H), 4,38 (d, J = 5,9 \Gamma \mu, J = 1,00 (m, 2H), 6,92-6,76 (m, 2$ 2H), 4,27-4,14 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,99-2,85 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,70-2,57 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,28-2,12 (m, 3H), 2,08-1,97 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 4H), 1,39-15 1,28 (m, 4H); $\frac{1}{2}$ $\frac{1}{2}$

Стадия 3 - (2-(((3S,6S)-6-(((S)-5-Амино-1-((4-(метилсульфонил)бензил)амино)-1,5-диоксопентан-2-ил)карбамоил)-9-(6-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)гексил)-4-оксо-1,2,3,4,6,7-гексагидроазепино[3,2,1]индол-3-ил)карбамоил)-1H-индол-5-карбонил)фосфоновая кислота

20

25

30

При перемешивании к смеси (2S)-2-[[(2S,11S)-11-амино-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамида (100,00 мг, 0,113 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (147,85 мг, 0,340 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (6,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (86,20 мг, 0,566 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 3 ч. После завершения оставшийся продут очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, C18, 20~40 мкм, 120 г; подвижная фаза А: вода (0,05% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 45 мл/мин; градиентный режим (В, %): 5~5%, 4 мин; 25~55%, 30 мин; 95%, 5 мин; детектирование: 254 нм; ВУ: 28 мин.) и получали искомое соединение (38

мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,11 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,96 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,54 (t, J = 6,1 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,88-7,79 (m, 2H), 7,54 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,50-7,41 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,92-6,84 (m, 2H), 6,79 (s, 1H), 5,41-5,30 (m, 1H), 5,21-5,08 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 2H), 4,27-4,16 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,16-3,07 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 3H),2,67-2,57 (m, 4H), 2,26-2,16 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,42-1,32 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 1134,3$.

5

10

Таблица 8: Соединения, синтезированные по методике 6, где на стадии 1 соответствующий бромид вводили в реакцию сочетания с промежуточным бромидом AU и на стадии 3 с промежуточной кислотой AH

I-	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
№a	бромид	m/z) $(M+H)^+$	
I- 20 ^b	CK	852,4	12,50-11,83 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,95-8,77 (m, 2H), 8,21-7,91 (m, 1H), 7,94-7,71 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 1H), 7,08-6,86 (m, 6H), 5,41-5,27 (m, 1H), 5,01-4,87 (m, 1H), 4,70-4,53 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,16-2,84 (m, 7H), 2,77-2,61 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,10-1,93 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 5H), 1,42-1,22 (m, 6H)
I- 21 ^b	СЈ	965,5	12,07 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,92-8,87 (m, 1H), 8,86-8,81 (m, 1H), 7,99-7,91 (m, 1H), 7,88-7,81 (m, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,50-7,41 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 6,98-6,91 (m, 1H), 6,91-6,85 (m, 2H), 5,38-5,31 (m, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 3,55-3,44 (m, 4H), 3,15-3,09 (m, 3H), 2,84-2,79 (m, 6H), 2,73-2,69 (m, 4H), 2,62-2,58 (m, 4H), 2,25-2,18 (m, 4H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,59-1,51 (m, 6H), 1,35-1,28 (m, 4H), 1,12-1,01 (m, 3H)
I- 22 ^c	СН	951,5	12,02 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 9,01-8,85 (m, 1H), 8,84-8,74 (m, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,87-7,78 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,55-7,41 (m, 2H), 7,06-6,84 (m, 5H), 5,37-5,27 (m, 1H), 5,02-4,93 (m, 1H), 4,68-4,64 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 4H), 3,25-3,18 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,75-2,58 (m, 4H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,02-1,94 (m, 3H), 1,70-1,47 (m, 6H), 1,35-1,28 (m, 4H), 1,04-0,99 (m, 3H)
I- 49 ^b	DV	937,4	11,85 (s, 1H), 9,02-8,84 (m, 2H), 7,97-7,91 (m, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 7,05-6,97 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,91-6,83

I-	Стадия 1,	ЖХ/МС (ИЭР,	¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ
№º	бромид	m/z) $(M+H)^+$	
			(m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 5,04-
			4,95 (m, 1H), 4,69-4,60 (m, 1H), 3,72-3,61 (m,
			1H), 3,51-3,35 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,19-3,03
			(m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,76-2,57 (m, 4H),
			2,24-2,12 (m, 3H), 2,09-1,95 (m, 4H), 1,63-1,54
			(m, 5H), 1,39-1,32 (m, 4H), 1,05-0,98 (m, 3H)

^аНа стадии 1 промежуточный бромид АU вводили в реакцию сочетания с различными бромидами, приведенными в таблице, при условиях фотохимической реакции осисления-восстановления. На стадии 2 использовали разные методики удаления защитной группы, включая использование ТФК в ДХМ. На стадии 3 промежуточную кислоту АН вводили в реакцию сочетания с продуктом-амином, полученным на стадии 2, если не указано иное. На стадии 3 также можно использовать другие условия проведения реакции сочетания, включая использование Рувор, ТЭА в ДМА и проведение реакции при КТ.

^bПосле конечной реакции сочетания из продукта удаляли защитную группу с использованием ТФК в АЦН или ДХМ. реакцию проводили при КТ в течение 1-2 ч. Затем конечное соединение очищали при стандартных условиях, таких как хроматография с обращенной фазой. ^сНа стадии 3 для проведения реакции сочетания использовали промежуточную кислоту В.

5

10

15

Пример 10: Синтез (4S)-4-[[(5S,8S,10aR)-6-оксо-5-[5-(фосфонокарбонил)-1H-индол-2-амидо]-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]бутановой кислоты (I-96)

Смесь (2-(((5S,8S,10aR)-8-(((S)-5-амино-1-((4-изопропилбензил)амино)-1,5диоксопентан-2-ил)карбамоил)-3-((1r,4R)-4-(2-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)циклогексан-1карбонил)-6-оксодекагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил)карбамоил)-1Ниндол-5-карбонил)фосфоновой кислоты и (4S)-4-((5S,8S,10aR)-3-((1r,4R)-4-(2-(1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)циклогексан-1-карбонил)-6-оксо-5-(5-(фосфонокарбонил)-1Н-индол-2карбоксамидо)декагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-карбоксамидо)-5-((4изопропилбензил)амино)-5-оксопентановой кислоты (4 г, пример I-59) разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием следующих условий: колонка: Atlantis Prep T3 OBD, 30×150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ водный раствор NH₄Ac; подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 30 мл/мин; градиентный режим: от 40% В до 80% В за 11,5 мин; детектирование: УФ, 254 и 210 нм; ВУ=7,8 мин. Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали в течение ночи и получали (4S)-4-[[(5S,8S,10aR)-6-оксо-5-[5-(фосфонокарбонил)-1H-индол-2-амидо]-3-[(1s,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

5

10

15

ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-4-[[(4-изопропилфенил)метил]карбамоил]бутановую кислоту (413 мг, выход 10%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) δ 12,12-12,05 (m, 1H), 11,09-11,04 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,47-8,42 (m, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 8,24-8,20 (m, 1H), 7,99-7,95 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,18-7,14 (m, 4H), 7,05 (s, 1H), 7,03-6,98 (m, 1H), 6,91-6,87 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,3 Гц, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 1H), 4,31-4,14 (m, 4H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,55-3,48 (m, 3H), 3,25-3,07 (m, 3H), 3,01-2,96 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,72-1,47 (m, 17H), 1,17 (d, J = 6,9 Гц, 6H). ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)] = 1134,3.

Пример 11: Синтез 2-[[(2S,11S)-2-(диметилкарбамоил)-6-[6-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-25)

15

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-[5-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил]фенокси)бутан-2-ил]карбамат

5

В сосуд объемом 8 мл, снабженный стержнем для перемешивания, добавляли фотохимический катализатор $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (101,69 мг, 0,091 ммоля), трет-бутил-N-[(2S,11S)-6-бром-2-(диметилкарбамоил)-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[44,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамат (820,00 мг, 1,81 ммоля, промежуточный продукт CE), 3-[5-(6-бромгексил)-3-метил-2-оксо-

5

10

15

20

25

30

1,3-бензодиазол-1-ил]пиперидин-2,6-дион (765,57 мг, 1,813 ммоля, промежуточный продукт AU), трис(триметилсилил)силан (450,76 мг, 1,813 ммоля) и Na₂CO₃ (576,39 мг, 5,44 ммоля). Сосуд герметизировали и помещали в атмосферу азота, затем добавляли 4 мл ДМЭ. В отдельный сосуд добавляли комплекс 1,2-диметоксиэтан - дигидрат хлорида никеля (19,91 мг, 0,091 ммоля) и dtbbpy (24,33 мг, 0,091 ммоля). Сосуд с катализатором герметизировали, продували азотом. затем в него добавляли 8 мл ДМЭ. Раствор прекатализатора обрабатывали ультразвуком или перемешивали в течение 5 мин, затем в реакционный сосуд шприцем добавляли 4 мл. Раствор дегазировали путем проводимого при перемешивании в течение 10 мин пропускания азота, затем сосуд герметизировали с помощью листового парафина (Parafilm). Реакционную смесь перемешивали и облучали с использованием синей светодиодной лампы мощностью 34 Вт в течение 3 ч (при охлаждении с помощью вентилятора для поддержания температуры реакционной смеси, равной 25°C). После завершения полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 40-70% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 53% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (491.8 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц,)хлороформ-d) δ 8,37-8,31 (m, 1H), 6,90-6,79 (m, 4H), 6,73-6,69 (m, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 5,24-5,17 (m, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,19 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,78-2,59 (m, 4H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,35-2,16 (m, 4H), 1,65-1,51 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,38-1,30 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 715.5$.

Стадия 2 - (2S,11S)-11-Амино-6-[6-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-N, N-диметил-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$,13]]тридека-4(13),5,7-триен-2-карбоксамидтрифторацетат

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(2S,11S)-2-(диметилкарбамоил)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[6.4.1.0^[44,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамата (200,00 мг, 0,280 ммоля) в ДХМ (5,00 мл) в атмосфере азота при 0° С добавляли раствор 4 М ТФК (2,00 мл, 26,93 ммоля). Затем полученную

смесь перемешивали в атмосфере азота при 25° С в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растирали с Et_2O и получали искомое соединение (166,6 мг, выход 84%) в виде почти белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМФ-d7) δ 7,02-6,96 (m, 2H), 6,94-6,86 (m, 3H), 5,60-5,53 (m, 1H), 5,34-5,27 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,93-2,80 (m, 3H), 2,80-2,61 (m, 4H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,45-2,09 (m, 4H), 1,66-1,52 (m, 4H), 1,37-1,31 (m, 4H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 615,4$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - трет-Бутокси- $(2-[[(2S,11S)-2-(диметилкарбамоил)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[<math>6.4.1.0^{[4,13]}$]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонил)фосфиновая кислота

При перемешивании к раствору (2S,11S)-11-амино-6-[6-[1-(2,6диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-N,Nдиметил-12-оксо-1-азатрицикло $[6.4.1.0^{4},13]$ тридека-4(13),5,7-триен-2карбоксамидтрифторацетата (180,00 мг, 0,253 ммоля) и 5-[[третбутоксигидрокси)фосфорил]карбонил]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (90,35 мг, 0,278 ммоля, промежуточный продукт АН) в ДМА (5,00 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли ТЭА (0,108 мл, 0,758 ммоля) и ГАТУ (115,23 мг, 0,303 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 36% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (105 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (s, 2H), 7,96-7,91 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 6,92-6,84 (m, 4H), 5,47 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,56-3,47 (m, 1H), 3,34-3,31 (m, 3H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,06-2,87 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,77-2,58 (m, 6H), 2,25-1,97 (m, 4H), 1,63-1,53 (m, 4H), 1,35-1,33 (m, 2H), 1,29 (s, 9H), 1,24 (s, 2H); $\frac{1}{2}$ \frac

Стадия 4 - 2-[[(2S,11S)-2-(Диметилкарбамоил)-6-[6-[1-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]гексил]-12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{4}$ [4,13]]тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

5

10

15

20

25

При перемешивании к раствору трет-бутокси-(2-[[(2S,11S)-2-(диметилкарбамоил)-6-[6-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил] [гексил] -12-оксо-1-азатрицикло[$6.4.1.0^{6}$ [4,13]] [Тридека-4(13),5,7-триен-11-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонил)фосфиновой кислоты (105,10 мг, 0,114 ммоля) в АЦН (5,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-50% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 33% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (36,5 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,06 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,97-8,75 (m, 2H), 8,04-7,88 (m, 1H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,11-6,96 (m, 2H), 6,97-6,78 (m, 3H), 5,54-5,42 (m, 1H), 5,40-5,27 (m, 1H), 4,77-4,57 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 3,06-2,88 (m, 6H), 2,88-2,70 (m, 7H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,32-1,94 (m, 4H), 1,70- $1,46 \text{ (m, 4H)}, 1,42-1,15 \text{ (m, 5H)}; \text{ } \text{\mathbb{K}X/MC (M (M-P, m/z)}: $[(M+H)]^+ = 866,4.$

Пример 12: Синтез 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-52)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

При перемешивании к раствору 2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетальдегида (40,00 мг, 0,101 ммоля, промежуточный продукт СВ) и трет-бутил-N-

[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5] диазоцин-5-ил] карбамата (68,94 мг, 0,111 ммоля, промежуточный продукт BZ) в i-PrOH (1,50 мл) и ДХМ (0,50 мл) в атмосфере 5 азота при КТ порциями добавляли NaBH₃CN (12,65 мг, 0,202 ммоля) и КОАс (29,63 мг, 0,303 ммоля) и смесь перемешивали на воздухе при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: 10 АЦН; градиентный режим: 30-60% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 45% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (80 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформd) δ 7,92-7,88 (m, 2H), 7,72-7,69 (m, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 6,85-6,71 (m, 5H), 15 5,93-5,89 (m, 1H), 5,43-5,39 (m, 1H), 5,21-5,18 (m, 1H), 5,12-5,08 (m, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 1H), 4,37-4,32 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 3H), 3,05-3,02 (m, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,85-2,68 (m, 6H), 2,65-2,58 (m, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,38-2,35 (m, 2H), 2,28-2,17 (m, 3H), 2,02-1,98 (m, 12H), 1,78-1,75 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 9H); XX/MC (YP, M/z): $[M+H]^+ = 1004,5$. 20 Стадия 2 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-Амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетат При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-25 карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (80,00 мг) в ДХМ (3,00 мл) на воздухе при КТ по каплям добавляли трифторацетальдегид (1,00 мл). Полученную смесь 30 перемешивали на воздухе при КТ в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое

соединение (80 мг, выход 90%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н

ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,06 (m, 1H), δ 8,58-8,54 (m, 3H), 7,88-7,84 (m, 2H),

7,49-7,46 (m, 5H), 7,32-7,38 (m, 5H), 7,17-7,14 (m, 5H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,83-

6,79 (m, 2H), 5,34-5,28 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,17-3,12 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 1H), 2,67-2,63 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,13-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 3H), 1,80-1,76 (m, 6H), 1,47 (m, 1H), 1,50-1,20 (m, 14H); $\mathbb{X}X/MC$ (\mathbb{U} 3P, m/z): $[(M+H)]^+ = 904,4$.

Стадия 3 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

5

10

15

20

25

30

1155,3.

При перемешивании к раствору (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]этил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-N-[(4метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетата (20,00 мг, 0,020 ммоля) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1Н-индол-5карбонилфосфоновой кислоты (26,06 мг, 0,060 ммоля, промежуточный продукт В) в NMP (2,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ДБУ (15,19 мг, 0,100 ммоля). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л NH₄HCO₃); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-45% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 31% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (5.5 мг. выход 6%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц. ДМСО d_6) δ 12,05 (s, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43-8,39 (m, 1H), 8,01-7,94 (m, 1H), 7,87-7,85 (m, 3H), 7,54-7,47 (m, 4H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,02-6,94 (m, 2H), 6,87-6,78 (m, 3H), 5,35-5,31 (m, 1H), 4,51-4,34 (m, 2H), 4,34-4,31 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 2,95-2,90 (m, 1H), 2,74-2,55 (m, 4H), 2,35-2,23 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,03-1,98 (m, 1H), 1,94-1,90 (m, 1H), 1,87-1,66 (m,

Пример 13: Синтез 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-

13H), 1,43-1,39 (m, 9H), 1,32-1,23 (m, 3H); XX/MC (YYP, YZY): [YYP]

[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоновой кислоты (I-68)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1R,4S)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамат

5

К раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксооктагидро-1Н-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (450,00 мг, 0,723 ммоля, 10 промежуточный продукт BZ) и (1R,4S)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексан-1-карбоновой кислоты (298,78 мг, 0,723 ммоля, промежуточный продукт АG) в ДМА (10,00 мл) при 25°С добавляли ТЭА (0,301 мл, 2,17 ммоля) и ГАТУ (329,71 мг, 0,867 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение ночи. 15 После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 43% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (517 мг, выход 70%) в 20 виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,36 (d, J = 15,8 Γ ц, 1H), 7,84 (d, J = 8,0 Γ ц, 3H), 7,42 (d, J = 8,1 Γ ц, 3H), 7,01 (d, J = 8,1 Γ ц, 1H), 6,92-6,74 (m, 3H), 6,53 (s, 1H),6,04-5,90 (m, 1H), 5,88-5,67 (m, 1H), 5,29-5,15 (m, 1H), 5,08-4,99 (m, 1H), 4,59-4,40 (m, 4H), 4,12-3,85 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,22-25 2,96 (m, 5H), 2,90-2,69 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,54-2,36 (m, 2H), 2,34-2,09 (m, 6H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,79-1,49 (m, 13H), 1,44 (s, 9H); X/MC (Y/MC): $[(M+H)]^+ = 1018,5$.

Стадия 2 - (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-Амино-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-

5 ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетат

10

15

20

25

30

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1г,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (517,00 мг, 0,508 ммоля) в ДХМ (10,00 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТФК (2,00 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (490 мг) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,59 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,41-8,26 (m, 3H), 7,87 (d, J = 8,1 Гц, 2H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 5,35 (dd, J = 12,6, 5,4 Гц, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,46-4,44 (m, 1H), 4,41-4,39 (m, 1H), 4,28-4,24 (m, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,87-3,75 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,73-2,59 (m, 5H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 2H), 2,16-2,09 (m, 2H), 2,04-1,87(m, 4H), 1,84-1,70

Стадия 3 - Диэтил-2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфонат

 $(m, 6H), 1,67-1,43 (m, 10H); XX/MC (UPP, m/z): [(M+H)]^{+} = 918,3.$

К раствору (2S)-2-[[(5S,8S,10aR)-5-амино-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-

ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамидтрифторацетата (490,00 мг, 0,482 ммоля), 5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1H-индол-2-карбоновой кислоты (156,85 мг, 0,482 ммоля, промежуточный продукт В) в ДМА (7,00 мл) при 25°С

добавляли ТЭА (0,201 мл, 1,45 ммоля) и РуВОР (301,14 мг, 0,579 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь непосредственно очищали с помощью флэшхроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент 5 А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 30-50% В за 20 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 42% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (420 мг, выход 71%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,17-12,01 (m, 1H), 11,08 (s, 10 1H), 8,87-8,71 (m, 1H), 8,57 (d, J = 5,9 $\Gamma \mu$, 1H), 8,55-8,41 (m, 1H), 8,32 (q, J = 11,5, 10,2 Γ ц, 1H), 7,95 (dd, $J = 8,8, 1,7 \Gamma$ ц, 1H), 7,86 (d, $J = 8,1 \Gamma$ ц, 2H), 7,65-7,55 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,32-7,17 (m, 1H), 7,08-6,91 (m, 2H), 6,91-6,76 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 12.6, 5.6 Γ u, 1H), 5.04-4.91 (m, 1H), 4.89-4.75 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 3H), 4,31-4,10 (m, 7H), 3,94 (d, $J = 13.5 \Gamma \mu$, 1H), 3,87-3,71 (m, 1H), 3,46 (d, J = 2.2Гц. 1H), 3,33 (s, 3H), 3,18 (s, 3H), 3,06-2,81 (m, 2H), 2,78-2,54 (m, 4H), 2,28-2,10 15 $(m, 4H), 2,01-1,78 (m, 6H), 1,72-1,45 (m, 11H), 1,29 (t, J = 7,0 \Gamma \mu, 6H); WX/MC$ $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z})$: $[(\text{M}+\text{H})]^+ = 1225,5$.

Стадия 4 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1r,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбонилфосфоновая кислота

20

25

30

При перемешивании к раствору диэтил-2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[(1г,4s)-4-[2-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]этил]циклогексанкарбонил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбонилфосфоната (440,00 мг, 0,359 ммоля) в ДХМ (12,00 мл) в атмосфере азота при КТ добавляли бромтриметилсилан (879,59 мг, 5,75 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при 40°С в течение ночи. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 330 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-40% В за 25 мин; скорость потока: 80 мл/мин; детектирование:

220/254 нм; искомые фракции собирали при 32% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (24,5 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- 4 6) δ 12,17-12,01 (m, 1H), 11,09 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,56 (t, J = 6,3 Гц, 1H), 8,44 (d, J = 6,2 Гц, 1H), 8,30 (dd, J = 14,6, 7,5 Гц, 1H), 8,00-7,93 (m, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,58-7,40 (m, 4H), 7,31-7,20 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 6,96-6,79 (m, 2H), 5,35 (dd, J = 12,8, 5,4 Гц, 1H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,50-4,36 (m, 3H), 4,30-4,11 (m, 3H), 3,95 (d, J = 13,5 Гц, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,47 (d, J = 3,1 Гц, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,94-2,85 (m, 1H), 2,76-2,67 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 2,06-1,88 (m, 4H), 1,87-1,73 (m, 3H), 1,72-1,48 (m, 11H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M-H)]^{-}$ = 1167,1.

Пример 14: Синтез 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (I-75)

Стадия 1 - трет-Бутил-N-[(1S)-3-карбамоил-1-[[3-(5-[[(2S)-1-[(2S,4R)-4-гидрокси-2-[[(1S)-1-[4-(4-метил-1,3-тиазол-5-ил)фенил]этил]карбамоил]пирролидин-1-ил]-3,3-диметил-1-оксобутан-2-ил]карбамоил]пентил)-5-метилфенил]карбамоил]пропил]карбамат

5

10

При перемешивании к смеси трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[(3-карбамоил-1-[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил)карбамоил]-6- оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (3,00 г, 4,82 ммоля, промежуточный продукт ВZ) и [(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]уксусной кислоты (2,79 г, 6,74 ммоля, промежуточный продукт М) в ДМА (30 мл) в атмосфере

азота при КТ порциями добавляли ТЭА (2,44 г, 24,1 ммоля) и РуВОР (3,01 г, 5,78 ммоля). После перемешивания в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 5 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 30% В - 50% В за 20 мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 46% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (4,15 г, выход 85%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,76 (s, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 8,32-8,27 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,0 Γ u, 2H), 7,59-7,51 (m, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,05-6,94 (m, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H), 6,55 (d, J=6,8 Γ μ , 1H), 5,34 (dd, J=12,7, 5,5 Γ μ , 1H), 4,53-4,32 (m, 4H), 4,28-4,22 (m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,15 (m, 6H), 3,12-2,99 (m, 1H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,77-2,56 (m, 6H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,09-1,89 (m, 2H), 1,87-1,55 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,43-1,38 (m, 6H), 1,18-0,91 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^+ = 1018,4$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 2 - 2-[[(5S,8S,10aR)-5-Амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамид

При перемешивании к раствору трет-бутил-N-[(5S,8S,10aR)-8-[(3-карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил)карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамата (4,15 г, 4,08 ммоля) в ДХМ (30 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли ТФК (10 мл). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: сферические частицы, С18, 20-40 мкм, 330 г; подвижная фаза А: вода (с добавлением 5 мМ МК); подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 80 мл/мин; градиентный режим: 5-5% В, 10 мин, градиентный режим: 20% В - 40% В за 20

мин; детектирование: УФ, 254/220 нм; фракции, содержащие искомый продукт, собирали при 30% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (3,39 г, выход 90%) в виде белого твердого вещества. 1 H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 8,58 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,36-8,29 (m, 1H), 8,24 (s, 2H), 7,87 (dd, J = 8,4, 1,6 Гц, 2H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,26 (s,1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,87-6,76 (m, 2H), 5,34 (dd, J = 12,7, 5,4 Гц, 1H), 4,49-4,36 (m, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,19-4,12 (m, 2H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,72 (d, J = 13,3 Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,84 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 5H), 2,46-2,27 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 8H), 1,47-1,41 (m, 8H),1,38-1,32 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+1)]^{+} = 918,5$.

5

10

15

20

25

30

Стадия 3 - 2-[[(5S,8S,10aR)-8-[[(1S)-3-Карбамоил-1-[[(4-метансульфонилфенил)метил]карбамоил]пропил]карбамоил]-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил]-1H-индол-5-карбоновая кислота

При перемешивании к смеси 2-[[(5S,8S,10aR)-5-амино-6-оксо-3-[2-[(1s,4s)-4-[[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]метил]циклогексил]ацетил]октагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8ил]формамидо]-N-[(4-метансульфонилфенил)метил]пентандиамида (200,00 мг, 0,218 ммоля) и 5-[(диэтоксифосфорил)карбонил]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (70,86 мг, 0,218 ммоля, промежуточный продукт В) в ДМА (8,00 мл) в атмосфере азота при КТ порциями добавляли РуВОР (136,04 мг, 0,261 ммоля) и ТЭА (0,09 мл, 0,654 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляли при КТ добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток непосредственно очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-І, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 20-40% В за 30 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 33% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (91,1 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц.)ДМСО- d_6) δ 11,96 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52-8,24 (m, 3H), 7,96-7,77 (m, 3H), 7,60-7,45 (m, 3H), 7,43-7,23 (m, 2H), 7,08-6,92 (m, 2H), 6,89-6,70 (m, 2H),

5,42-5,28 (m, 1H), 5,10-4,82 (m, 1H), 4,51-4,35 (m, 3H), 4,34-4,14 (m, 2H), 4,09-3,74 (m, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,04-2,83 (m, 2H), 2,71-2,56 (m, 5H), 2,32-2,11 (m, 3H), 2,06-1,67 (m, 10H), 1,53-1,28 (m, 8H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): $[(M+H)]^+ = 1105,4$.

Пример 15: Синтез 2-{[(5S,8S,10aR)-3-ацетил-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-(2хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-карбонилфосфоновой кислоты (І-9І)

5

10

15

При перемешивании к раствору (4S)-4-{[(5S,8S,10aR)-3-ацетил-5-амино-6оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-8-ил]формамидо}-5-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]пентил}фенокси)пентанамидгидрохлорида (90 мг, 0,1 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения соединения примера І-94) и 2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5карбонилфосфоновой кислоты (47,45 мг, 0,11 ммоля, промежуточный продукт В) в ДМА (1,00 мл) в атмосфере азота при 25°C добавляли ТЭА (0,15 мл, 1,08 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2

ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: Welflash TM C18-1, 20-40 мкм, 80 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: от 10 до 5 40% В за 30 мин; скорость потока: 50 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 31% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (18,5 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 9,12-8,80 (m, 2H), 8,41-8,34 (m, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 8,06-7,79 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 2H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,91-6,77 (m, 2H), 5,37-10 5,28 (m, 1H), 4,04-4,90 (m, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,74-3,62 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,98-2,80 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 6H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 5H), 2,05-1,97 (m, 2H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,78-1,69 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 5H), 1,42-1,30 (m, 2H); ЖХ/МС $(\text{M}\Im\text{P}, \text{m/z}): [(\text{M}+\text{H})]^+ = 1089.5.$ 15

Пример 16: Синтез (2-{[(3S,6S,10aS)-3-{[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамоил}-5-оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-а]азоцин-6-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-ил)дифторметилфосфоновой кислоты (I-93)

$$\begin{array}{c} & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

5

10

15

20

При перемешивании к раствору (4S)-4-{[(3S,6S,10aS)-6-амино-5-

оксооктагидро-1H-пирроло[1,2-a]азоцин-3-ил]формамидо}-5-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5ил]пентил}фенокси)пентанамидгидрохлорида (100 мг, 0,123 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта I-90) в NMP (2 мл) на воздухе при КТ порциями добавляли ТЭА (0,34 мл, 2,46 ммоля) и дифтор[2-(2,3,4,5,6пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5-ил]метилфосфоновую кислоту (69,84 мг, 0,148 ммоля, промежуточный продукт ВА). Полученную смесь перемешивали на воздухе при КТ в течение 1 ч. После завершения остаток непосредственно очищали с помощью с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 5-35% В за 25 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 32% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (17,4 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. 1 Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,10-11,06 (m, 1H), 8,95-8,91 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,13-8,09 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,03-7,99 (m, 1H), 7,59-7,55 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 3H), 6,94-6,81 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 1H),

5,36-5,32 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 2H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,03-3,99 (m, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,95-2,96 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 3H), 2,67-2,57 (m, 3H), 2,22-2,16 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 4H), 1,89-1,78 (m, 7H), 1,70-1,52 (m, 10H), 1,42-1,30 (m, 2H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(M+H)]⁺ = 1068,5.

Пример 17: Синтез (2-{[(5S,8S,10aR)-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамоил}-3-(метоксикарбонил)-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-5-ил]карбамоил}-1-бензотиофен-5-ил)дифторметилфосфоновой кислоты (I-95)

10

15

20

5

При перемешивании к раствору метил-(5S,8S,10aR)-5-амино-8-{[(2S)-4-карбамоил-1-(2-хлор-3-{5-[1-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-3-метил-2-оксо-1,3-бензодиазол-5-ил]пентил}фенокси)бутан-2-ил]карбамоил}-6-оксооктагидропирроло[1,2-а][1,5]диазоцин-3-карбоксилаттрифторацетата (120 мг, 0,13 ммоля, синтезировали путем проведения стадий 1-2, описанных для получения промежуточного продукта I-92) и дифтор-[2-(2,3,4,5,6-пентафторфеноксикарбонил)-1-бензотиофен-5-ил]метилфосфоновой кислоты (121,68 мг, 0,256 ммоля, промежуточный продукт ВА) в NMP (3 мл) в атмосфере азота при КТ по каплям добавляли ТЭА (0,18 мл, 1,28 ммоля). Полученную смесь перемешивали в атмосфере азота при КТ в течение 2 ч. После завершения

реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии с обращенной фазой (колонка: WelFlash TM C18-I, 20-40 мкм, 120 г; элюент А: вода (с добавлением 10 ммоль/л МК); элюент В: АЦН; градиентный режим: 15-45% В за 35 мин; скорость потока: 60 мл/мин; детектирование: 220/254 нм; искомые фракции собирали при 34% В) и концентрировали при пониженном давлении и получали искомое соединение (17,4 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,10-8,97 (m, 1H), 8,34-8,29 (m, 1H), 8,15-8,08 (m, 2H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 1H), 7,25-7,11 (m, 2H), 7,04-6,95 (m, 3H), 6,91-6,83 (m, 2H), 6,78-6,71 (m, 1H), 5,37-5,30 (m, 1H), 4,95-4,87 (m, 1H), 4,36-4,22 (m, 3H), 4,10-3,96 (m, 3H), 3,95-3,86 (m, 2H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 4H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,73-2,58 (m, 5H), 2,21-2,10 (m, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,92-1,80 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,65-1,54 (m, 4H), 1,41-1,32 (m, 1H); ЖХ/МС (ИЭР, m/z): [(М+H)] = 1127,6.

5

10

15

20

Хотя авторы настоящего изобретения описали ряд вариантов осуществления настоящего изобретения, очевидно, что в приведенные в настоящем изобретении базовые примеры можно внести изменения и получить другие варианты осуществления, в которых применяют соединения и способы, предлагаемые в настоящем изобретении. Поэтому следует понимать, что объем настоящего изобретения определяется прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами осуществления, которые приведены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы І-а:

I-a

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

 X^1 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -CR(CF₃)-, -P(O)OR-, -P(O)R-,

5

15

20

25

 X^2 обозначает атом углерода или атом кремния;

 X^3 обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -CR₂-, -NR-, -O-, -S- или -SiR₂-;

 R^1 обозначает водород, галоген, -CN, -OR, -SR, -S(O)R, -S(O) $_2$ R, -NR $_2$,

 $-P(O)(OR)_2$, $-P(O)NR_2OR$, $-P(O)(NR_2)_2$, $-Si(OH)_2R$, $-Si(OH)R_2$, $-SiR_3$ или необязательно замещенную алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу; каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное

гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в

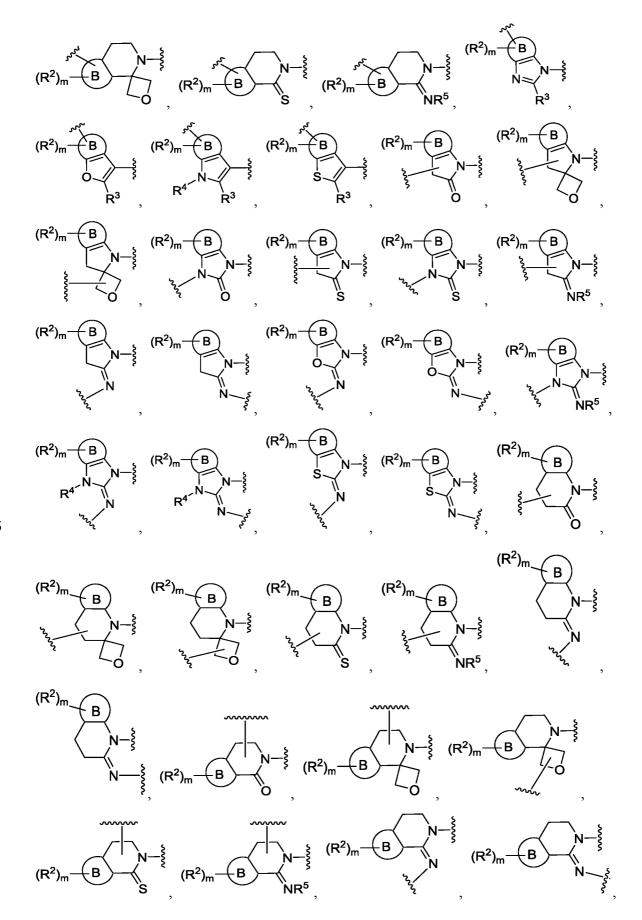
дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

каждый R² независимо обозначает водород, R^A, галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)NR₂, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂, -OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(O

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C₁-C₆-углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное
 гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из

кольцо А представляет собой бициклическое или трициклическое кольцо,

числа следующих: азот, кислород и сера;



$$(R^{2})_{m} \longrightarrow B \qquad (R^{2})_{m} \longrightarrow B \qquad (R^{2})_{m$$

где:

5

10

кольцо В представляет собой конденсированное кольцо, выбранное из числа следующих: бензил, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, и 5-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклил или гетероциклил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера;

 R^3 выбран из группы, включающей водород, галоген, -OR, -NR₂ или -SR; каждый R^4 независимо обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R; R^5 обозначает водород, алифатическую C_1 - C_4 -углеводородную группу или -CN; R^5 обозначает водород, алифатическую R^5 обозначает водород, алифатическую R^5 0 обоз

- 15 L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_{20} -углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Cy-, -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -SiR₂-, -Si(OH)R-, -Si(OH)₂-, -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где:
- каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный бициклический ариленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4
 - бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный
- 30 выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил,

содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10-членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов,

- 5 независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; L^1 обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную C_1 - C_5 -углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-;
- Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -О-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-;
 Y обозначает необязательно замещенный -(CH₂)_y-, где:
 y равно 1, 2 или 3;
 R^X обозначает водород, R^A, -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂;
- R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , -CH₂CO₂R или -CH₂OCO₂R;
- R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^A , или: R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное конденсированное 5- 8-членное гетероциклическое кольцо;
- кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или
- кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-

25

cepa;

- 30 членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;
 - R^{W} обозначает водород, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, -S(O)₂NR₂, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)NROR, -CR₂NRC(O)R, -CR₂NRC(O)R, -OC(O)NR₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)₂, -OP(O)(OR)NR₂,

-OP(O)(NR₂)₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NP(O)R₂, -NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R; w равно 0, 1, 2, 3 или 4; и п равно 0 или 1.

5

10

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение представляет собой любое, описывающееся следующими формулами:

I-a-1

I-a-2

I-a-3

I-a-4

I-a-5

I-a-6

I-a-7

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы І-b:

I-b

или его фармацевтически приемлемая соль, в которой:

 X^4 , X^5 и X^6 все независимо обозначают двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: ковалентная связь, -CR₂-, -C(O)-, -C(S)-, -O-, -S(O)-, -S(O)₂-,

5

10

15

20

25

каждый R независимо обозначает водород или необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или:

две группы R, присоединенные к одному и тому же атому углерода или азота, необязательно взятые вместе с промежуточными атомами, образуют необязательно замещенное 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, в дополнение к атому углерода или азота, к которому две группы R присоединены, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

 R^6 обозначает водород или R^A ;

каждый R^A независимо обозначает необязательно замещенную группу, выбранную из числа следующих: алифатическая C_1 - C_6 -углеводородная группа, фенил, 4-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое

или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера;

- 5 кольцо D выбрано из числа следующих: фенил, 4-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое, бициклическое, мостиковое бициклическое или спироциклическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6-членный гетероарил, содержащий 1-4 10 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или cepa;
 - R^7 обозначает водород, R^A , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -S(O)₂R, $-S(O)_2NR_2$ -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, -OC(O)R, -OC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂ или -NRS(O)₂R;
- р равно 0, 1, 2, 3 или 4; 15 L обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или ненасыщенную, линейную или разветвленную С₁-С₂₀-углеводородную цепь, где 0-6 метиленовых звеньев, содержащихся в L, независимо заменены на -Су-, -О-, -NR-, -CRF-, $-CF_2-$, -C(O)-, -S-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, $-SiR_2-$, -Si(OH)R-, $-Si(OH)_2-$,
- -P(O)OR-, -P(O)R- или -P(O)NR₂-, где: каждый -Су- независимо обозначает необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 8-10-членный бициклический ариленил, 4- 7-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-11-членный насыщенный или частично 25

20

30

ненасыщенный спиросочлененный карбоциклиленил, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 4-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный спиросочлененный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо

выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 8-10-членный бициклический насыщенный или частично ненасыщенный гетероциклиленил, содержащий 1-3 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, 5-6-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома,

независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, или 8-10членный бициклический гетероариленил, содержащий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород или сера; L^{1} обозначает ковалентную связь или двухвалентную насыщенную или 5 ненасыщенную, линейную или разветвленную С₁-С₅-углеводородную цепь, где 0-3 метиленовых звена, содержащихся в L^1 , независимо заменены на -O-, -NR-, -CRF-, -CF₂-, -C(O)-, -S-, -S(O)- или -S(O)₂-; Q обозначает двухвалентный фрагмент, выбранный из числа следующих: -O-, -CR₂-, -CF₂-, -CFR-, -C(O)-, -OCR₂- и -C(S)-; Y обозначает необязательно замещенный - $(CH_2)_v$ -, где: 10 у равно 1, 2 или 3; R^{X} обозначает водород, R^{A} , -(CR₂)₁₋₃OCONR₂ или -(CR₂)₁₋₃CONR₂; R^{y1} и R^{y2} все независимо обозначают водород, R^A , - CH_2CO_2R или - CH_2OCO_2R ; R^{z1} и R^{z2} все независимо обозначают водород или R^{A} , или: R^{z1} и R^{z2} циклически связаны и образуют необязательно замещенное 15 конденсированное 5-8-членное гетероциклическое кольцо; кольцо С представляет собой необязательно замещенное двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, нафтиленил, 5-10-членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа 20 следующих: азот, кислород или сера, 5-11-членный насыщенный или частично ненасыщенный карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера; кольцо Е представляет собой двухвалентное кольцо, выбранное из числа следующих: фениленил, 4-7-членный насыщенный или частично ненасыщенный 25 карбоциклиленил или гетероциклиленил, содержащий 1-2 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера, и 5-6членный гетероариленил, содержащий 1-4 гетероатома, независимо выбранных из числа следующих: азот, кислород и сера; R^{W} обозначает водород, R^{A} , галоген, -CN, -NO₂, -OR, -SR, -NR₂, -SiR₃, -S(O)₂R, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, -C(O)R, -C(O)OR, $-C(O)NR_2$, -C(O)NROR, $-CR_2NRC(O)R$, 30 $-CR_2NRC(O)NR_2$, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, $-OP(O)R_2$, $-OP(O)(OR)_2$, $-OP(O)(OR)NR_2$,

 $-OP(O)(NR_2)_2$, -NRC(O)OR, -NRC(O)R, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NP(O)R_2$,

-NRP(O)(OR)₂, -NRP(O)(OR)NR₂, -NRP(O)(NR₂)₂ или -NRS(O)₂R;

w равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

п равно 0 или 1.

5

10

4. Соединение по п. 3, где указанное соединение представляет собой любое, описывающееся следующими формулами:

I-b-1

I-b-2

I-b-3

I-b-4

I-b-5

I-b-6

I-b-7

$$R^{y_1O}$$
 R^{y_2O} R^{y_2O}

или его фармацевтически приемлемая соль.

- 5. Соединение по любому из п.п. 1-4, в котором R^{z1} выбран из числа следующих: водород, метил, - CH_2CH_2OH , этил, изопропил, н-пропил, третбутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.
- 6. Соединение по любому из п.п. 3-5, в котором R^6 выбран из числа следующих: этил, изопропил, н-пропил, трет-бутил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.
 - 7. Соединение по любому из п.п. 3-6, в котором X^6 выбран из числа

15

8. Соединение по любому из п.п. 1-7, в котором кольцо Е выбрано из числа

следующих:
$$\stackrel{F}{\leftarrow}$$
, $\stackrel{C}{\leftarrow}$, $\stackrel{F}{\leftarrow}$, $\stackrel{C}{\leftarrow}$, $\stackrel{F}{\leftarrow}$, $\stackrel{C}{\leftarrow}$

9. Соединение по любому из п.п. 1-8, в котором L выбран из числа следующих: -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂NH-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-,

- 10. Соединение по любому из п.п. 1-9, где указанное соединение представляет собой любое, выбранное из числа указанных в Таблице 1, или его фармацевтически приемлемая соль.
- 11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из п.п. 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное вещество или разбавитель.
- 15 12. Фармацевтическая композиция по п. 11, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.
 - 13. Способ разложения белка STAT3 у пациента или в биологическом образце, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-11 или содержащей его фармацевтической композиции, или введение указанного биологического образца во взаимодействие с ними.
 - 14. Способ лечения опосредуемого с помощью STAT3 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из п.п. 1-11 или содержащей его фармацевтической композиции.
 - 15. Способ по п. 14, дополнительно включающий введение дополнительного терапевтического средства.

5

10

20

16. Способ по п. 14, где опосредуемое с помощью STAT3 нарушение, заболевание или патологическое состояние выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное заболевание, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологическое состояние, связанное с трансплантацией органа, иммунодефицитное нарушение, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунное патологическое состояние, включающее активацию Т-клеток, сердечнососудистое нарушение или нарушение ЦНС (центральная нервная система).

5

10

15

20

- 17. Способ по п. 16, где рак выбран из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) и рак поджелудочной железы.
- 18. Способ по п. 17, где раком молочной железы является трижды негативный рак молочной железы.
- 19. Применение соединения по любому из п.п. 1-11 для приготовления лекарственного средства для лечения опосредуемого с помощью STAT3 нарушения, заболевания или патологического состояния у пациента.
- 25 20. Применение по п. 19, дополнительно включающее дополнительное терапевтическое средство.
 - 21. Применение по п. 19, где опосредуемое с помощью STAT3 нарушение, заболевание или патологическое состояние выбрано из числа следующих: рак, нейродегенеративное заболевание, вирусное заболевание, аутоиммунное заболевание, воспалительное нарушение, наследственное нарушение, связанное с гормонами заболевание, метаболическое нарушение, патологическое состояние, связанное с трансплантацией органа, иммунодефицитное нарушение, деструктивное нарушение костей, пролиферативное нарушение, инфекционное

заболевание, патологическое состояние, связанное с гибелью клеток, вызванная тромбином агрегация тромбоцитов, заболевание печени, иммунное патологическое состояние, включающее активацию Т-клеток, сердечнососудистое нарушение или нарушение ЦНС.

5

22. Применение по п. 21, где рак выбран из числа следующих: глиома, рак молочной железы, рак предстательной железы, плоскоклеточная карцинома головы и шеи, меланомы кожи, рак яичников, злокачественные опухоли оболочек периферических нервов (ЗООПН) и рак поджелудочной железы.

10

23. Применение по п. 22, где раком молочной железы является трижды негативный рак молочной железы.