

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292992 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.03.23(22) Дата подачи заявки
2021.06.08

(51) Int. Cl. C07D 403/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)

(54) ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ, ПИКОРНАВИРУСНОЙ И НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ

(31) 63/037,200; 63/055,679; 63/085,871;

63/086,787; 63/125,562; 63/155,113

(32) 2020.06.10; 2020.07.23; 2020.09.30;

2020.10.02; 2020.12.15; 2021.03.01

(33) US

(86) PCT/US2021/036403

(87) WO 2021/252491 2021.12.16

(71) Заявитель:

АЛИГОС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US); КАТОЛИКЕ УНИВЕРСИТЕЙТ
ЛЁВЕН (BE)

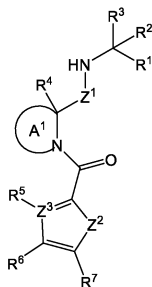
(72) Изобретатель:

Вандик Кун, Рабуассон Пьер Жан-
Мари Бернар, Бейгельман Леонид,
Серебряный Владимир, Стойчева
Антица Димитрова (US), Бардьо
Дороте Алис Мари-Эв, Болан Сандро,
Маршан Арно Дидье Мари (BE)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, фармацевтические композиции, которые включают в себя описанное в настоящем документе соединение (включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и способы их синтеза. В настоящем документе также предложены способы лечения коронавирусной, пикорнавирусной и норовирусной инфекций с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.



A1

202292992

202292992

A1

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ, ПИКОРНАВИРУСНОЙ И НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЙ

ВКЛЮЧЕНИЕ ПУТЕМ ССЫЛКИ НА ЛЮБЫЕ ПРИОРИТЕТНЫЕ ЗАЯВКИ

5 [0001] Все без исключения заявки, для которых определен иностранный или национальный
приоритет, например, в перечне данных о заявке или запросе, которые поданы с настоящей заявкой,
включены в настоящий документ путем ссылки согласно статье 37 Свода федеральных правил,
параграф 1.57, и правилам 4.18 и 20.6, в том числе предварительная заявка на патент США № 63/037,200,
поданная 10 июня 2020 г., № 63/055,679, поданная 23 июля 2020 г., № 63/085,871, поданная 30 сентября
10 2020 г., № 63/086,787, поданная 2 октября 2020 г., 63/125,562, поданная 15 декабря 2020 г. и № 63/155,113,
поданная 1 марта 2021 г.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Область техники

15 [0002] Настоящая заявка относится к областям химии, биохимии и медицины. В настоящем
документе описаны соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль,
фармацевтические композиции, которые включают в себя описанное в настоящем документе соединение
(включая фармацевтически приемлемые соли соединения, описанного в настоящем документе), и
способы их синтеза. В настоящем документе также описаны способы лечения заболеваний и/или
состояний с помощью соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

20

Описание

[0003] Положительно-полярный одноцепочечный РНК-вирус ((+)оцРНК-вирус) представляет
собой вирус, который использует положительно-полярную одноцепочечную РНК в качестве
генетического материала. Положительно-полярные одноцепочечные РНК-вирусы могут быть
25 оболочечными или безоболочечными. Коронавирусы, пикорнавирусы и норовирусы представляют собой
(+)оцРНК-вирусы. Известно, что каждый из вышеупомянутых вирусов инфицирует млекопитающих,
включая людей.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

30 [0004] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к
соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

[0005] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к
фармацевтической композиции, которая может содержать эффективное количество соединения формулы
(I) или его фармацевтически приемлемой соли.

35 [0006] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к
способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному
как страдающий коронавирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его

фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения при лечении коронавирусной инфекции.

[0007] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации коронавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации коронавируса.

[0008] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий пикорнавирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения при лечении пикорнавирусной инфекции.

[0009] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации пикорнавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации пикорнавируса.

[0010] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий норовирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения при лечении норовирусной инфекции.

[0011] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации норовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной норовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к соединению или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для применения с целью ингибирования репликации норовируса.

[0012] Эти и другие варианты осуществления более подробно описаны ниже.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0013] Коронавирусы (Coronaviridae) представляют собой семейство оболочечных, положительно-полярных, одноцепочечных, сферических РНК-вирусов. Коронавирусы получили свое название за напоминающие корону шипики на своей поверхности. Семейство Coronaviridae включает два подсемейства — коронавирус (Coronaviridae) и торовирус (Togovirus). Род Coronavirus имеет спиральный нуклеокапсид, а род Togovirus имеет трубчатый нуклеокапсид. Семейство вирусов Coronaviridae включает в себя коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), SARS и SARS-CoV-2.

[0014] Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) (также называемая новой коронавирусной пневмонией или острым респираторным заболеванием 2019-nCoV) представляет собой инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом 2 вирусного тяжелого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) (также называемым новым коронавирусом 2019 или 2019-nCoV). Болезнь впервые обнаружена в декабре 2019 г. и распространилась по всему миру, вызвав пандемию. Симптомы COVID-19 включают в себя высокую температуру, кашель, одышку, усталость, головную боль, потерю обоняния, заложенность носа, боль в горле, отхаркивание мокроты, боль в мышцах или суставах, озноб, тошноту, рвоту и диарею. В тяжелых случаях симптомы могут включать в себя сложности при пробуждении, спутанность сознания,

посинение лица и губ, отхаркивание крови, снижение количества лейкоцитов и почечную недостаточность. Осложнения могут включать в себя пневмонию, вирусный сепсис, острое дыхательное расстройство и отказ почек.

5 [0015] COVID-19 особенно опасен для общественного здравоохранения. Вирус является очень заразным, и исследования в настоящее время указывают на то, что он может распространяться бессимптомными или предсимптомными носителями. Аналогично ранняя стадия заболевания прогрессирует достаточно медленно, и носители зачастую не осознают, что заразились, и это приводит к тому, что они заражают множество других людей. Комбинация легкости передачи COVID-19, высокой частоты госпитализаций у пациентов и частоты летальных исходов делает вирус значительным риском для общественного здравоохранения, особенно для стран, где нет системы здравоохранения, достаточно оснащенной для обеспечения поддерживающей терапии множества пациентов на уровне пандемии. Пока не существует вакцины или специфического противовирусного препарата от COVID-19, и, соответственно, существует острая необходимость в способах лечения или ухода.

15 [0016] SARS-CoV-2 не является единственным коронавирусом, который вызывает заболевание. Он представляет собой β -коронавирус, род коронавирусов, который включает в себя другие патогены человека, включая SARS-CoV (агент, вызывающий SARS), MERS-CoV (агент, вызывающий MERS) и HCoV-OC43 (агент, вызывающий обычную простуду). Инфекционная способность этих вирусов и тяжесть заболеваний, которые они вызывают, варьируются в широких пределах. β -коронавирус также может проявляться в виде зоонозных инфекций, передающихся от людей и животным и наоборот. Кроме того, не являющиеся человеком виды, такие как верблюды, летучие мыши, тигры, приматы и кролики могут быть подвержены β -коронавирусу. Соответственно, существует острая потребность в способах лечения или ухода при множестве коронавирусов.

25 [0017] В настоящем описании предложены молекулы, эффективные против коронавирусов и особенно SARS-CoV-2, агента, вызывающего COVID-19 у людей. Соответственно, настоящее изобретение удовлетворяет потребность в данной области в соединениях, которые могут безопасно и эффективно лечить или предотвращать инфекции коронавирусом у людей.

30 [0018] Пикорнавирусы представляют собой семейство положительно-полярных, безоболочечных РНК-вирусов. Пикорнавирус имеет 60 идентичных субъединиц (вершин), которые содержат пять протомеров. Каждый протомер включает в себя по одной копии четырех белков, названных VP1, VP2, VP3 и VP4. Существует несколько родов пикорнавирусов, включая энтеровирус (Enterovirus), афтовир (Aphthovirus), кардиовирус (Cardiovirus) и гепатовирус (Hepatovirus). К энтеровирусам с известной способностью инфицировать человека, относятся, без ограничений, риновирус А, риновирус В, риновирус С, вирус коксаки А, вирус коксаки В и полиовирус. Специфического лечения пикорнавирусной инфекции не существует.

35 [0019] Норовирусы представляют собой одноцепочечные, положительно-полярные, безоболочечные РНК-вирусы, принадлежащие к семейству калицивирусов (Caliciviridae). Норовирусы часто распространяются фекально-оральным способом и являются обычной причиной гастроэнтерита. У

инфицированных субъектов могут возникать тошнота, диарея без крови, рвота и/или боль в животе. У страдающие норовирусной инфекцией может возникнуть сильное обезвоживание, и им может потребоваться медицинская помощь. Как и в случае пикорнавирусной инфекции, для норовирусной инфекции не существует специфического лечения. Соответственно, существует потребность в соединениях, которые эффективно лечат или предотвращают пикорнавирусную и/или норовирусную инфекцию.

Определения

[0020] Если не определено иное, все применяемые в настоящем документе технические и научные термины имеют общепринятое значение, понятное среднему специалисту в данной области. Если не указано иное, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации, на которые даны ссылки в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ путем ссылки. Если не указано иное, при наличии множества определений для термина, представленного в настоящем документе, предпочтение отдается определениям, приведенным в данном разделе.

[0021] Если указано, что группа «необязательно замещена», эта группа может быть незамещенной или замещенной одним или более из указанных заместителей. Аналогичным образом, если указано, что группа является «незамещенной или замещенной», если она замещена, заместитель (-и) может (могут) быть выбран (-ы) из одного или более указанных заместителей. Если заместители не указаны, это означает, что группа, указанная как «необязательно замещенная» или «замещенная», может быть замещена одной или более группами (например, 1, 2 или 3), которые индивидуально и независимо выбраны из дейтерия, алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, циклоалкенила, арила, гетероарила, гетероциклила, арил(алкила), гетероарил(алкила), гетероциклил(алкила), гидроксид, алкоксид, ацил, циано, галогена, тиокарбонила, О-карбамила, N-карбамила, О-тиокарбамила, N-тиокарбамила, С-амидо, N-амидо, S-сульфонамида, N-сульфонамида, С-карбоксит, О-карбоксит, С-амидо(алкил), изоцианато, тиоцианато, изотиоцианато, нитро, азидо, силила, сульфенила, сульфинила, сульфонила, галогеналкила, галогеналкоксид, тригалогенметансульфонил, тригалогенметансульфонамид, амино, монозамещенного амина и дизамещенного амина.

[0022] В контексте данного документа термин «C_a-C_b», где а и b представляют собой целые числа, обозначает количество атомов углерода в алкильной, алкенильной или алкинильной группе или количество атомов углерода в кольце циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы. То есть алкил, алкенил, алкинил, кольцо циклоалкила, кольцо циклоалкенила, кольцо арила, кольцо гетероарила или кольцо гетероциклила могут содержать от а до b атомов углерода включительно. Таким образом, например, группа «C₁-C₄ алкил» относится ко всем алкильным группам, имеющим от 1 до 4 атомов углерода, т. е. CH₃-, CH₃CH₂-, CH₃CH₂CH₂-, (CH₃)₂CH-, CH₃CH₂CH₂CH₂-, CH₃CH₂CH(CH₃)- и (CH₃)₃C-. Если в отношении алкильной, алкенильной, алкинильной, циклоалкильной, циклоалкенильной, арильной, гетероарильной или гетероциклильной группы не указаны значения а и b, следует подразумевать широчайший диапазон, описанный в данных определениях.

[0023] В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к прямой или разветвленной углеводородной цепи, которая содержит полностью насыщенную (без двойных или тройных связей) углеводородную группу. Алкильная группа может иметь от 1 до 20 атомов углерода (при упоминании в настоящем документе числовой диапазон, такой как «от 1 до 20», относится к каждому
5 целому числу в заданном диапазоне; например, «от 1 до 20 атомов углерода» означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода и т. п., до 20 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает упоминание термина «алкил», в котором не задан числовой диапазон). Алкильная группа может также представлять собой алкил среднего размера, имеющий от 1 до 10 атомов углерода. Алкильная группа может также быть нижним алкилом,
10 имеющим от 1 до 6 атомов углерода. Алкильная группа соединений может быть определена как «C₁–C₄ алкил» или с помощью подобных определений. Только в качестве примера, «C₁–C₄ алкил» указывает, что в алкильной цепи имеется от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, изопропила, н-бутила, изо-бутила, втор-бутила и трет-бутила. Типичные алкильные группы включают в себя, без ограничений, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третичный
15 бутил, пентил и гексил. Алкильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0024] В контексте настоящего документа термин «алкенил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более двойных связей в прямой или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкенила может варьироваться. Например, алкенил может представлять собой C₂₋₄ алкенил, C₂₋₆ алкенил или C₂₋₈ алкенил. Примеры алкенильных групп включают алленильную, винилметильную и
20 этенильную группы. Алкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

[0025] В контексте настоящего документа термин «алкинил» относится к алкильной группе, которая содержит одну или более тройных связей в прямой или разветвленной углеводородной цепи. Длина алкинила может варьироваться. Например, алкинил может представлять собой C₂₋₄ алкинил, C₂₋₆ алкинил или C₂₋₈ алкинил. Примеры алкинилов включают этинил и пропинил. Алкинильная группа может
25 быть замещенной или незамещенной.

[0026] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к полностью насыщенной (без двойных или тройных связей) моно- или мультициклической углеводородной кольцевой системе. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены вместе путем конденсации или спиросоединения. Циклоалкильные группы могут содержать от 3 до 10 атомов в кольце
30 (-ах), от 3 до 8 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 6 атомов в кольце (-ах). Циклоалкильная группа может быть замещенной или незамещенной. Типичные алкильные группы включают в себя циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил, но ни в коей мере не ограничиваются ими.

[0027] В контексте настоящего документа термин «циклоалкенил» относится к моно- или
35 мультициклической углеводородной кольцевой системе, которая содержит одну или более двойных связей в по меньшей мере одном кольце; хотя при наличии более одной связи двойные связи не могут формировать полностью делокализованную π -электронную систему по всем кольцам (в ином случае

группа будет «арилом», как определено в настоящем документе). Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть соединены вместе посредством конденсации или спиросоединения. Циклоалкенил может содержать от 3 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 3 до 8 атомов в кольце (-ах). Циклоалкенильная группа может быть замещенной или незамещенной.

5 **[0028]** В контексте настоящего документа термин «арил» относится к карбоциклической (все углероды) моноциклической или мультициклической ароматической кольцевой системе (включая конденсированные кольцевые системы, причем два карбоциклических кольца имеют общую химическую связь), которая имеет полностью делокализованную пи-электронную систему по всем кольцам. Число атомов углерода в арильной группе может различаться. Например, арильная группа может представлять собой C₆–C₁₄ арильную группу, C₆–C₁₀ арильную группу или C₆ арильную группу. Примеры арильных групп включают, без ограничений, бензол, нафталин и азулен. Арильная группа может быть замещенной или незамещенной.

15 **[0029]** В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической ароматической кольцевой системе (кольцевой системе с полностью делокализованной пи-электронной системой), которая содержит один или более гетероатомов (например, от 1 до 5 гетероатомов), т. е. к элементу, отличному от углерода, включая, без ограничений, азот, кислород и серу. Число атомов в кольце (-ах) гетероарильной группы может различаться. Например, гетероарильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Более того, термин «гетероарил» включает в себя конденсированные кольцевые системы, в которых два кольца, таких как по меньшей мере одно арильное кольцо и по меньшей мере одно гетероарильное кольцо или по меньшей мере два гетероарильных кольца, имеют по меньшей мере одну общую химическую связь. Примеры гетероарильных колец включают в себя, без ограничений, фуран, фуразан, тиюфен, бензотиюфен, фталазин, пиррол, оксазол, бензоксазол, 1,2,3-оксадиазол, 1,2,4-оксадиазол, тиазол, 1,2,3-тиадиазол, 1,2,4-тиадиазол, бензотиазол, имидазол, бензимидазол, индол, индазол, пиразол, бензопиразол, изоксазол, бензизоксазол, изотиазол, триазол, бензотриазол, тиадиазол, тетразол, пиридин, пиридазин, пиримидин, пиразин, пурин, птеридин, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, циннолин и триазин. Гетероарильная группа может быть замещенной или незамещенной.

30 **[0030]** В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» относится к моноциклической, бициклической и трициклической кольцевой системе, в которой атомы углерода вместе с гетероатомами от 1 до 5 образуют указанную кольцевую систему. Гетероцикл может необязательно содержать одну или более ненасыщенных связей, которые, однако, расположены таким образом, что полностью делокализованная пи-электронная система не распространяется на все кольца. Число атомов в кольце (-ах) гетероциклильной группы может различаться. Например, гетероциклильная группа может содержать от 4 до 14 атомов в кольце (-ах), от 5 до 10 атомов в кольце (-ах) или от 5 до 6 атомов в кольце (-ах). Гетероатом (-ы) представляет (-ют) собой элемент (-ы), отличный (-ые) от углерода, включая, без ограничений, кислород, серу и азот. Гетероцикл может дополнительно содержать одну или более карбонильную или тиокарбонильную функциональные группы, так что в образование входит оксо-

- системы и тио-системы, такие как лактамы, лактоны, циклические имиды, циклические тиоимиды и циклические карбаматы. Если кольца состоят из двух и более колец, они могут быть объединены по типу слияния. Кроме того, любые азоты в гетероцикле могут быть кватернизированы. Гетероциклические группы могут быть незамещенными или замещенными. Примеры таких гетероциклических групп
- 5 включают в себя, без ограничений, 1,3-диоксин, 1,3-диоксан, 1,4-диоксан, 1,2-диоксолан, 1,3-диоксолан, 1,4-диоксолан, 1,3-оксатриан, 1,4-оксатриин, 1,3-оксатиолан, 1,3-дитиол, 1,3-дитиолан, 1,4-оксатриан, тетрагидро-1,4-тиазин, 2Н-1,2-оксазин, малеимид, сукцинимид, барбитуровую кислоту, тиобарбитуровую кислоту, диоксопиперазин, гидантоин, дигидроурацил, триоксан, гексагидро-1,3,5-триазин, имидазолин, имидазолидин, изоксазолин, изоксазолидин, оксазолин, оксазолидин, оксазолидинон, тиазолин, тиазолидин, морфолин, оксиран, пиперидин *N*-оксид, пиперидин, пиперазин, пирролидин, пирролидон, пирролидион, 4-пиперидон, пиразолин, пиразолидин, 2-оксопирролидин, тетрагидропиран, 4Н-пиран, тетрагидротиопиран, тиоморфолин, сульфоксид тиоморфолина, сульфон тиоморфолина и их бензоконденсированные аналоги (например, бензимидазолидинон, тетрагидрохинолин и 3,4-метилendioксифенил).
- 10
- 15 **[0031]** В контексте настоящего документа термины «арил(алкил)» относятся к арильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и арильная группа арил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, без ограничений, бензил, 2-фенил(алкил), 3-фенил(алкил) и нафтил(алкил).
- [0032]** В контексте настоящего документа термины «гетероарил(алкил)» относятся к
- 20 гетероарильной группе, присоединенной как заместитель посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая и гетероарильная группа гетероарил(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают, но не ограничиваются ими, 2-тиенил(алкил), 3-тиенил(алкил), фурил(алкил), тиенил(алкил), пирролил(алкил), пиридил(алкил), изоксазолил(алкил), имидазолил(алкил) и их бензоконденсированные аналоги.
- 25 **[0033]** «Гетероциклил(алкил)» относится к гетероциклической группе, присоединенной в качестве заместителя посредством низшей алкиленовой группы. Низшая алкиленовая группа и гетероциклил гетероциклила(алкила) могут быть замещенными или незамещенными. Примеры включают в себя, без ограничений, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(метил), пиперидин-4-ил(этил), пиперидин-4-ил(пропил), тетрагидро-2Н-тиопиран-4-ил(метил) и 1,3-тиазинан-4-ил(метил).
- 30 **[0034]** «Низшие алкиленовые группы» представляют собой линейные $-CH_2-$ прикрепляющие группы, формирующие связи для присоединения молекулярных фрагментов посредством их терминальных атомов углерода. Примеры включают в себя, без ограничений, метилен ($-CH_2-$), этилен ($-CH_2CH_2-$), пропилен ($-CH_2CH_2CH_2-$) и бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$). Низшая алкиленовая группа может быть замещенной посредством замены одного или более атомов водорода низшей алкиленовой группы
- 35 заместителем (-ями), перечисленным (-ыми) при определении термина «замещенные». Кроме того, если

низшая алкиленовая группа замещена, низший алкилен может быть замещен путем замены обоих атомов



водорода у одного и того же углерода циклоалкильной группой (например, $\triangle$).

[0035] В контексте настоящего документа термин «алкокси» относится к формуле $-OR$, где R представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероцикл(алкил), как определено в настоящем документе. Не имеющий ограничительного характера перечень алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, 1-метилэтокси (изопропокси), н-бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, фенокси и бензилокси. В некоторых случаях алкокси может представлять собой $-OR$, где R представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил. Алкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0036] В контексте настоящего документа термин «ацил» относится к водороду, алкилу, алкенилу, алкинилу, циклоалкилу, циклоалкенилу, арилу, гетероарилу, гетероциклилу, арил(алкилу), гетероарил(алкилу) или гетероцикл(алкилу), присоединенным в качестве заместителей посредством карбонильной группы. Примеры включают формил, ацетил, пропаноил, бензоил и акрил. Ацил может быть замещенным или незамещенным.

[0037] В контексте настоящего документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкил, дигалогеналкил и тригалогеналкил). Такие группы включают в себя, без ограничений, хлорметил, фторметил, дифторметил, трифторметил, 1-хлор-2-фторметил и 2-фторизобутил. Галогеналкил может быть замещенным или незамещенным.

[0038] В контексте настоящего документа термин «галогеналкокси» относится к О-алкильной группе и О-моноциклической циклоалкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены галогеном (например, моногалогеналкокси, дигалогеналкокси и тригалогеналкокси). Такие группы включают, без ограничений, хлорметокси, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, 1-хлор-2-фторметокси, 2-фторизобутокси, хлорзамещенный циклопропил, фторзамещенный циклопропил, хлорзамещенный циклобутил и фторзамещенный циклобутил. В некоторых случаях галогеналкокси может представлять собой $-OR$, в которой R представляет собой C_{1-4} алкил, замещенный 1, 2 или 3 галогенами. Галогеналкокси может быть замещенным или незамещенным.

[0039] «Сульфенильная» группа относится к группе « $-SR$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероцикл, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероцикл(алкил). Сульфенил может быть замещенным или незамещенным.

[0040] «Сульфинильная» группа относится к группе « $-S(=O)-R$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфинил может быть замещенным или незамещенным.

[0041] «Сульфонильная» группа относится к группе « $-SO_2R$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к сульфенилу. Сульфонил может быть замещенным или незамещенным.

[0042] «О-карбоксии» группа относится к группе « $\text{RC}(=\text{O})\text{O}-$ », в которой R может представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил), как определено в настоящем документе. О-карбоксии может быть замещенным или незамещенным.

5 **[0043]** Термины «сложный эфир» и «С-карбоксии» относятся к группе « $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ », в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Сложный эфир и С-карбоксии могут быть замещенными или незамещенными.

[0044] «Тиокарбонильная» группа относится к группе $-\text{C}(=\text{S})\text{R}$, в которой R может быть таким же, как определено по отношению к О-карбоксии. Тиокарбонил может быть замещенным или
10 незамещенным.

[0045] «Тригалогенметансульфонил» группа относится к группе X_3CSO_2- , где каждый X представляет собой галоген.

[0046] Термин «тригалогенметансульфонамидо» группа относится к группе « $\text{X}_3\text{CS}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », где каждый X представляет собой галоген, и R_A представляет собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил).
15

[0047] В контексте настоящего документа термин «амино» относится к группе $-\text{NH}_2$.

[0048] В контексте настоящего документа термин «гидроксии» относится к группе $-\text{OH}$.

[0049] «Циано» группа относится к группе $-\text{CN}$.

20 **[0050]** В контексте настоящего документа термин «азидо» относится к группе $-\text{N}_3$.

[0051] «Изоцианато» группа относится к группе $-\text{NCO}$.

[0052] «Тиоцианато» группа относится к группе $-\text{CNS}$.

[0053] «Изотиоцианато» группа относится к группе $-\text{NCS}$.

[0054] «Меркапто» группа относится к группе $-\text{SH}$.

25 **[0055]** «Карбонил» группа относится к группе $-\text{C}(=\text{O})-$.

[0056] «S-сульфонамидо» группа относится к группе « $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, циклоалкил(алкил), арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). S-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

30 **[0057]** «N-сульфонамидо» группа относится к группе « $\text{RSO}_2\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-сульфонамидо может быть замещенным или незамещенным.

[0058] «О-карбамильная» группа относится к группе « $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B
35 могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). О-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0059] «N-карбамильная» группа относится к группе « $\text{ROC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-карбамил может быть замещенным или незамещенным.

5 [0060] «О-тиокарбамильная» группа относится к группе « $-\text{OC}(=\text{S})-\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут представлять независимо собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). О-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0061] «N-тиокарбамильная» группа относится к группе « $\text{ROC}(=\text{S})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-тиокарбамил может быть замещенным или незамещенным.

[0062] «С-амидо» группа относится к группе « $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). С-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0063] «N-амидо» группа относится к группе « $\text{RC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A})-$ », в которой R и R_A могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). N-амидо может быть замещенным или незамещенным.

[0064] Термин «монозамещенный амин» относится к группе « $-\text{NHR}_\text{A}$ », в которой R_A может независимо представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Монозамещенный амин может быть замещенным или незамещенным. В некоторых случаях монозамещенный амин может представлять собой $-\text{NHR}_\text{A}$, где R_A может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный или замещенный бензил.

[0065] Термин «дизамещенный амин» относится к группе « $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Монозамещенный амин может быть замещенным или незамещенным. В некоторых случаях монозамещенный амин может представлять собой $-\text{NR}_\text{A}\text{R}_\text{B}$, где R_A и R_B могут независимо представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный или замещенный бензил.

[0066] Термин «кетамид» относится к группе « $-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_\text{A}\text{R}_\text{B})$ », в которой R_A и R_B могут независимо представлять собой водород, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, гетероарил, гетероциклил, арил(алкил), гетероарил(алкил) или гетероциклил(алкил). Кетамид может быть замещенным или незамещенным.

[0067] В контексте настоящего документа термин «атом галогена» или «галоген» означает любой из радиостабильных атомов колонки 7 периодической таблицы элементов, такой как фтор, хлор, бром и иод.

5 [0068] Там, где число заместителей не указано (например, галогеналкил), может присутствовать один или более заместителей. Например, «галогеналкил» может включать в себя один или более одинаковых или разных галогенов. В качестве другого примера «C₁–C₃ алкоксифенил» может включать в себя одну или более одинаковых или разных алкоксигрупп, содержащих один, два или три атома.

10 [0069] В настоящем документе аббревиатуры названий любых защитных групп, аминокислот и других соединений приведены, если не указано иное, в соответствии с их стандартным использованием, общепризнанными аббревиатурами или требованиями комиссии Международного союза теоретической и прикладной химии по биохимической номенклатуре (см. Biochem. 11:942-944 (1972)).

15 [0070] Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения, которая не вызывает значимого раздражения в организме, в который ее вводят, и не подавляет биологическое действие и свойства соединения. В некоторых вариантах осуществления соль представляет собой соль присоединения кислоты соединения. Фармацевтические соли могут быть получены в результате реакции соединения с неорганическими кислотами, такими как галогеноводородная кислота (например, хлористоводородная кислота или бромистоводородная кислота), серная кислота, азотная кислота и фосфорная кислота. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с органической кислотой, такой как алифатические или ароматические карбоновые или
20 сульфоновые кислоты, например с муравьиной, уксусной, янтарной, молочной, яблочной, винной, лимонной, аскорбиновой, никотиновой, метансульфоновой, этансульфоновой, п-толуолсульфоновой, салициловой или нафталинсульфоновой кислотой. Фармацевтические соли также могут быть получены в результате реакции соединения с основанием с образованием соли, такой как соль аммония, соль щелочного металла, например натриевая соль или калиевая соль, соль щелочноземельного металла, например кальциевая или магниевая соль, соль органических оснований, таких как дициклогексиламин,
25 N-метил-D-глюкамин, трис(гидроксиметил)метиламин, C₁–C₇ алкиламин, циклогексиламин, триэтаноламин, этилендиамин, и солей аминокислот, таких как аргинин и лизин.

30 [0071] Используемые в настоящей заявке термины и фразы, а также их вариации, в особенности в прилагаемой формуле изобретения, если явным образом не указано иное, следует считать ничем не ограниченными, а не имеющими ограничительный характер. В качестве примеров вышеупомянутого термин «включая» следует интерпретировать как «включая, без ограничений» или т. п.; при использовании в настоящем документе термин «содержащий» представляет собой синоним терминов «включая», «включающий» или «характеризуется», является включающим или ничем не ограниченным и не исключает дополнительных неуказанных элементов или стадий способа; термин
35 «имеющий» следует интерпретировать как «имеющий по меньшей мере»; термин «включает» следует интерпретировать как «включает, без ограничений»; термин «пример» используется для предоставления примерных экземпляров обсуждаемого элемента, а не для его исчерпывающего или ограничивающего

списка. Кроме того, термин «содержащий» следует интерпретировать как синоним фраз «имеющий по меньшей мере» или «включающий по меньшей мере». В контексте соединения, композиции или устройства термин «содержащий» означает, что соединение, композиция или устройство включает по меньшей мере указанные признаки или компоненты, но может также включать дополнительные признаки или компоненты.

[0072] В отношении применения по существу любых вариантов множественного и/или единственного числа для терминов в настоящем документе специалисты в данной области могут изменять множественное число на единственное и/или единственное число на множественное в соответствии с требованиями контекста и/или применения. В настоящем документе различные комбинации единственного/множественного числа для ясности могут быть указаны явным образом. Употребление единственного числа не исключает множественности.

[0073] Следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем один или более хиральных центров, каждый центр может независимо иметь (R)-конфигурацию, или (S)-конфигурацию, или их смесь, если абсолютная стереохимия не указана явным образом. Следовательно, предложенные в настоящем документе соединения могут быть энантимерно чистыми, энантимерно обогащенными, могут представлять собой рацемическую смесь, могут быть диастереоизомерно чистыми, диастереоизомерно обогащенными или могут представлять собой стереоизомерическую смесь. Кроме того, следует понимать, что в любом описанном в настоящем документе соединении, имеющем одну или более двойных связей, создающих геометрические изомеры, которые могут быть обозначены как E или Z, каждая двойная связь может независимо представлять собой E или Z или их смесь. Аналогично следует понимать, что в любом описанном соединении также предполагается включение всех таутомерных форм.

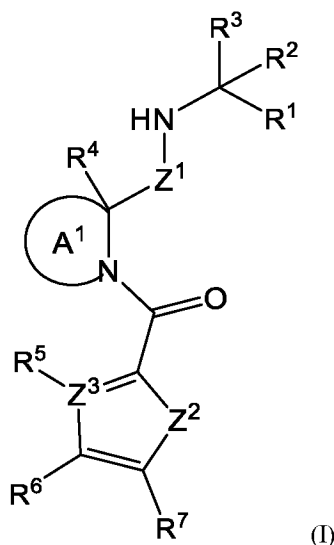
[0074] Следует понимать, что при наличии незаполненных валентностей в описанных в настоящем документе соединениях эти валентности следует заполнять атомами водорода или его изотопами, например, водородом-1 (протием) и водородом-2 (дейтерием).

[0075] Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, могут быть изотопномечены. Замена изотопами, такими как дейтерий, может обеспечивать определенные преимущества при лечении благодаря большей метаболической стабильности, такие как, например, повышенный период полужизни *in vivo* или потребность в меньшей дозе. Каждый химический элемент, представленный в структуре соединения, может включать любой изотоп указанного элемента. Например, в структуре соединения может быть явно описан атом водорода или его присутствие в структуре соединения может подразумеваться. В любом месте соединения, в котором может присутствовать атом водорода, атом водорода может представлять собой любой изотоп водорода, включая, без ограничений, водород-1 (протий) и водород-2 (дейтерий). Следовательно, в настоящем документе ссылка на соединение охватывает все потенциальные изотопные формы, если из контекста явным образом не следует иное.

[0076] Если предложен диапазон значений, следует понимать, что в варианты осуществления включены верхний и нижний пределы, а также любое промежуточное значение между верхним и нижним пределами.

5 Соединения

[0077] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли:



- где: Z^1 может представлять собой $-C(=O)-$ или $-CH(CF_3)-$; Z^2 может представлять собой O (кислород), S (серу) или NR^8 , где R^8 может представлять собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; Z^3 может представлять собой N (азот) или C (углерод), а если Z^3 представляет собой N, то R^5 отсутствует; кольцо A^1 может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x , независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла и незамещенного C_{1-4} галогеналкила, и причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с циклическим фрагментом, выбранным из моноциклического C_{3-7} циклоалкила, бициклического C_{5-9} циклоалкила, моноциклического C_{3-7} циклоалкенила, бициклического C_{5-9} циклоалкенила и фенила, причем циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спиросоединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного или замещенного C_{3-6} моноциклического циклоалкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида,

незамещенного или замещенного $-C(=O)-N$ -сульфонамидо, $-CH(OH)-(S(=O)_2-O)$, $-CH(OH)((P=O)(OR^9)_2)$, $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OR^{10})_2$, $-C(=O)CH_2-O-C(R^{11A})_2-O-(P=O)(OR^{11B})_2$, $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$ и $-C(=O)CH_2-O-C(R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$, причем каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый R^{11B} , и R^{12B} , и R^{13B} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); каждый R^{11A} , каждый R^{12A} и каждый R^{13A} может независимо представлять собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный C -амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил); R^4 может представлять собой водород или галоген. R^5 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного C_{1-4} галогеналкила; и R^6 и R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного C -карбокси и незамещенного или замещенного сульфонил; или R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–9-членного насыщенного или ненасыщенного кольца или кольцевой системы, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O (кислорода), N (азота) и S (серы).

[0078] Заместитель R^1 может представлять собой различные фрагменты. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой незамещенный кетоамид. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой замещенный кетоамид. Кетоамид может иметь структуру $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 может представлять собой ацил, например R^1 может представлять собой $-C(=O)H$, $-C(=O)(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})$, $-C(=O)(\text{незамещенный или замещенный бензил})$, $-C(=O)(\text{незамещенный или замещенный моноциклический гетероарил})$ или $-C(=O)(\text{незамещенный или замещенный бициклический гетероарил})$. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой замещенный ацил. Ацил для R^1 может иметь структуру $-C(=O)R^{y2}$. Если ацил замещен, возможные группы, которые могут присутствовать на ациле, включают гидроксид, замещенный или незамещенный алкокси (например, $-O-$ (незамещенный C_{1-4} алкил), $-O-$ (незамещенный C_{3-6} циклоалкил), замещенный или незамещенный феноксид или замещенный или незамещенный бензилоксид) или $-O-(C=O)-(\text{незамещенный } C_{1-6} \text{ алкил})$. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой незамещенный $-C(=O)-N$ -сульфонамидо. В других вариантах осуществления R^1 может представлять собой замещенный $-C(=O)-N$ -сульфонамидо. Как описано в настоящем документе, N -сульфонамидо может иметь структуру « $RSO_2N(R_A)-$ », так что R^1 может представлять собой $-C(=O)-N(R^{y3})SO_2R^{y4}$.

[0079] R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} и R^{z1} могут представлять собой разнообразные группы. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} и R^{z1} могут быть независимо выбраны из водорода, C_{1-8} алкила, C_{2-8} алкенила, C_{2-8} алкинила, C_{3-8} циклоалкила (например, моноциклический C_{3-8} циклоалкил), C_{3-8} циклоалкенила (например, моноциклический C_{3-8} циклоалкенил), арила (например, фенил или нафтил), гетероарила (включая моноциклический или бициклический гетероарил), гетероциклила (например, моноциклический или бициклический гетероциклил), арил(алкила) (например, бензил), гетероарил(алкила) (включая моноциклический гетероарил(CH_2)– и моноциклический (гетероарил(CH_2CH_2)–) или гетероциклил(алкила) (например, моноциклический гетероциклил (CH_2)– и моноциклический гетероциклил (CH_2CH_2)–), причем каждая из вышеупомянутых групп R^{y1} , R^{y2} , R^{y3} , R^{y4} и R^{z1} может быть незамещенной или замещенной. В некоторых вариантах осуществления R^{y1} , R^{y2} и R^{z1} могут быть независимо выбраны из H, C_{1-8} алкила, незамещенного C_{1-4} галогеналкила (включая $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2Cl$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2CH_2F$ и $-CH_2CH_2CH_2Cl$), $-C_{1-4}$ алкил(OH) (включая $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ и $-CH(CH_3)OH$), $-C_{1-4}$ алкил(C_{1-4} алкокси) (например, $-CH_2O$ (незамещенный C_{1-4} алкил) и $-CH_2CH_2O$ (незамещенный C_{1-4} алкил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(моноциклического C_{3-6} циклоалкила) (например, $-CH_2O$ (моноциклический C_{3-6} циклоалкил), $-CH_2CH_2O$ (моноциклический C_{3-6} циклоалкил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(фенила) (например, $-CH_2O$ (фенил) и $-CH_2CH_2O$ (фенил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероарила) (например, $-CH_2O$ (5–6-членный моноциклический гетероарил) и $-CH_2CH_2O$ (5–6-членный моноциклический гетероарил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероциклила) (например, $-CH_2O$ (5–6-членный моноциклический гетероциклил) и $-CH_2CH_2O$ (5–6-членный моноциклический гетероциклил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(моноциклического C_{3-6} циклоалкил(C_{1-4} алкила) (например, $-C_{1-4}$ алкил–O– CH_2 –(моноциклический C_{3-6} циклоалкил) и $-C_{1-4}$ алкил–O– CH_2CH_2 –(моноциклический C_{3-6} циклоалкил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(бензила) (например, $-CH_2O$ (бензил) и $-CH_2CH_2O$ (бензил)), $-C_{1-4}$ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероарил(C_{1-4} алкила), $-C_{1-4}$ алкил–O–(5–6-членного моноциклического гетероциклил(C_{1-4} алкила), $-C_{1-4}$ алкил–O(C=O)(незамещенного C_{1-6} алкила) (например, $-CH_2O(C=O)$ (незамещенный C_{1-6} алкил)), моноциклического C_{3-8} циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил), моноциклического гетероарила (такого как имидазол, 1,3,4-оксадиазол и пиридинил), моноциклического гетероциклила (например, тетрагидрофуран и тетрагидропиран), бициклического гетероарила (например, бензотиазол, бензоимидазол и бензооксазол), бициклического гетероциклила, моноциклического C_{3-6} циклоалкил(алкила), арил(алкила) (такого как бензил), гетероарил(алкила) (например, моноциклический гетероарил–(CH_2)–, такой как пиридинил–(CH_2)–) и гетероциклил(алкила) (например, моноциклический гетероциклил–(CH_2)–), причем каждая из вышеупомянутых групп R^{y1} , R^{y2} и R^{z1} могут быть незамещенными или замещенными.

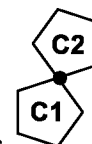
[0080] В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-O-C(=O)R^{y2}$, причем R^{y2} может представлять собой $-C_{1-4}$ алкил(OH) (такой как $-CH_2OH$). В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; причем R^{y1} может представлять

с собой H; и R^{z1} может представлять собой любой из фрагментов, перечисленных для R^{z1} в предшествующем абзаце. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}$; причем R^{y1} может представлять собой H; и R^{z1} может представлять собой моноциклический C_{3-8} циклоалкил (например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил).

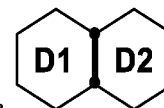
[0081] В R^1 могут присутствовать пролекарственные формы и фосфатсодержащие фрагменты. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-CH(OH)-(S(=O)_2-O^-)$. В других вариантах осуществления изобретения R^1 может представлять собой $-CH(OH)((P=O)(OR^9)_2)$, причем каждый R^9 может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В других вариантах осуществления изобретения R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-(P(=O)(OR^{10})_2)$, причем каждый R^{10} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В еще одних вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{11A})_2-O-(P(=O)(OR^{11B})_2)$, причем каждый R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и каждый R^{11B} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$, причем каждый R^{12A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и R^{12B} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^9 может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{10} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11A} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{11B} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^{12A} может представлять собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^{12B} может представлять собой незамещенный C_{1-6} алкил. В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$, причем каждый R^{13A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и R^{13B} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил). В некоторых вариантах осуществления каждый R^{13A} может представлять собой водород. Примеры подходящего незамещенного C_{1-6} алкила для каждого R^{11B} , R^{12B} и/или R^{13B} включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (с разветвленной и прямой цепью) и гексил (с разветвленной и прямой цепью). В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2-O-(P(=O)(OH)_2)$. Другие примеры групп R^9 , R^{10} ,

бутил, изобутил и трет-бутил), незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила (такого как $CH=CH_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH_2CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$ и $-CH=CH_2CHCH_3$), незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси (такого как (включая метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, изобутокси, трет-бутокси, пентокси (с разветвленной и прямой цепью), гексокси (с разветвленной и прямой цепью) и C_{3-8} циклоалкилокси (включая моноциклический C_{3-8} циклоалкилокси)), незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил), незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероциклила и незамещенного C_{1-4} галогеналкила (например, CF_3 , CHF_2 , CH_2F и CCl_3). C_{3-6} циклоалкил, арил, гетероарил и гетероциклил для R^x может быть моноциклическим. Например, каждый R^x может независимо представлять собой незамещенный или замещенный циклопропил, незамещенный или замещенный циклобутил, незамещенный или замещенный циклопентил, незамещенный или замещенный циклогексил, незамещенный или замещенный фенил, незамещенный или замещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероарил или незамещенный или замещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил.

[0086] Кольцо A^1 может быть соединено с незамещенным или замещенным циклическим фрагментом, описанным в настоящем документе, путем конденсации или спиросоединения. Как описано в настоящем документе, циклический фрагмент может быть выбран из моноциклического C_{3-7} циклоалкила, бициклического C_{5-9} циклоалкила, моноциклического C_{3-7} циклоалкенила, бициклического C_{5-9} циклоалкенила и фенила. Специалистам в данной области понятно, что если кольцо A^1 и циклический фрагмент, описанный в настоящем документе, соединены путем спиросоединения, то кольцо A^1 и



циклический фрагмент могут быть соединены одним атомом кольца. Например, в структуре кольца C1 и C2 соединены путем спиросоединения. Если кольцо A^1 и циклический фрагмент, описанный в настоящем документе, соединены путем конденсации, кольцо A^1 и циклический фрагмент соединены двумя или более атомами кольца. В некоторых случаях кольцо A^1 и циклический фрагмент, описанный в настоящем документе, могут быть соединены двумя соседними кольцевыми атомами. Например, кольца



D1 и D1 соединены путем конденсации двух соседних кольцевых атомов. В некоторых случаях кольцо A^1 и циклический фрагмент, описанный в настоящем документе, могут быть соединены



тремя или более атомами, общими для двух колец. Следующая структура: представляет собой пример двух колец, соединенных тремя или более атомами кольца. Если два кольца соединены

тремя или более атомами кольца, три или более атомов кольца, соединяющих два кольца, называются специалистами в данной области «мостиковыми» атомами. Кроме того, специалистам в данной области будет понятно, на основании описания, представленного в настоящем документе, что два кольца, соединенных «мостиковым» способом, представляют собой пример двух колец, соединенных путем конденсации.

[0087] В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем спиросоединения.

[0088] В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкилом путем спиросоединения.

[0089] В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с

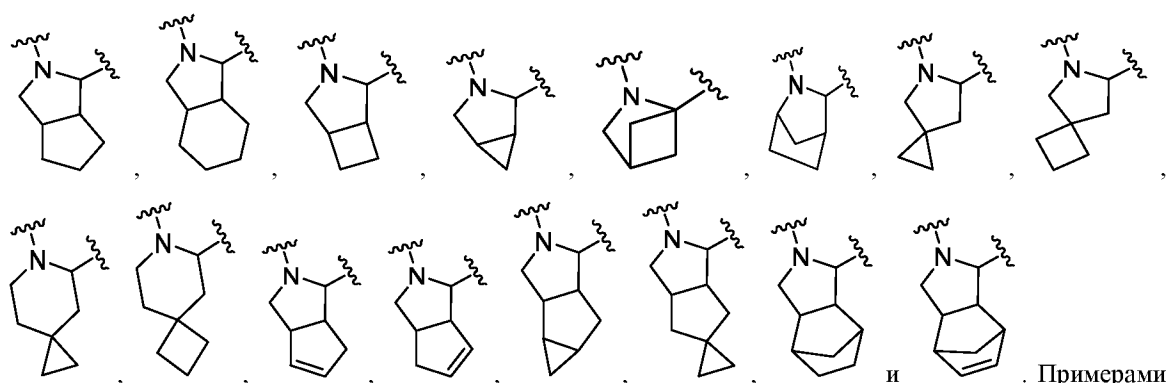
моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с моноциклическим C_{3-7} циклоалкенилом путем спиросоединения.

[0090] В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем спиросоединения. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем конденсации. В других вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с бициклическим C_{5-9} циклоалкенилом путем спиросоединения. Примеры моноциклических C_{3-7} циклоалкилов, бициклических C_{5-9} циклоалкилов, моноциклических C_{3-7} циклоалкенилов и бициклических C_{5-9} циклоалкенилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[3.1.0]гексан, спиро[2.2]пентан, спиро[2.4]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.1]гепт-2-ен, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.2.2]окт-2-ен, бицикло[2.2.2]октан и бицикло[2.2.2]окт-2-ен.

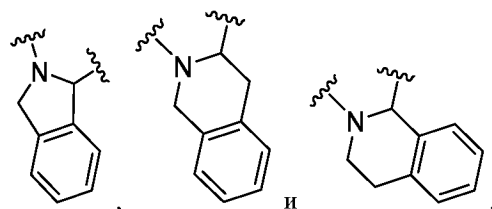
[0091] В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с фенилом путем конденсации. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с фенилом путем конденсации. В некоторых вариантах осуществления кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с фенилом путем конденсации.

[0092] В настоящем документе циклический фрагмент (такой как моноциклический C_{3-7} циклоалкил, бициклический C_{5-9} циклоалкил, моноциклический C_{3-7} циклоалкенил, бициклический C_{5-9} циклоалкенил и фенил), соединенные с азетидином, пирролидином или пиперидином, могут быть

незамещенными или могут быть замещены одним или более фрагментами. Каждый фрагмент, который может присутствовать на циклических фрагментах, может быть независимо выбран из галогена (например, фтора или хлора), незамещенного C₁₋₄ алкила (такого как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил), незамещенного C₂₋₄ алкенила (такого как этенил, пропенил и бутенил) и незамещенного или замещенного моноциклического C₃₋₆ циклоалкила (такого как циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил вместе с галогензамещенными версиями этих моноциклических C₃₋₆ циклоалкилов). Примеры кольца A¹ с моноциклическим C₃₋₇ циклоалкилом, бициклическим C₅₋₉ циклоалкилом, моноциклическим C₃₋₇ циклоалкенилом или бициклическим C₅₋₉ циклоалкенилом, который присоединен путем конденсации (включая мостиковый способ) или спиросоединения, включают, без ограничений, следующие:

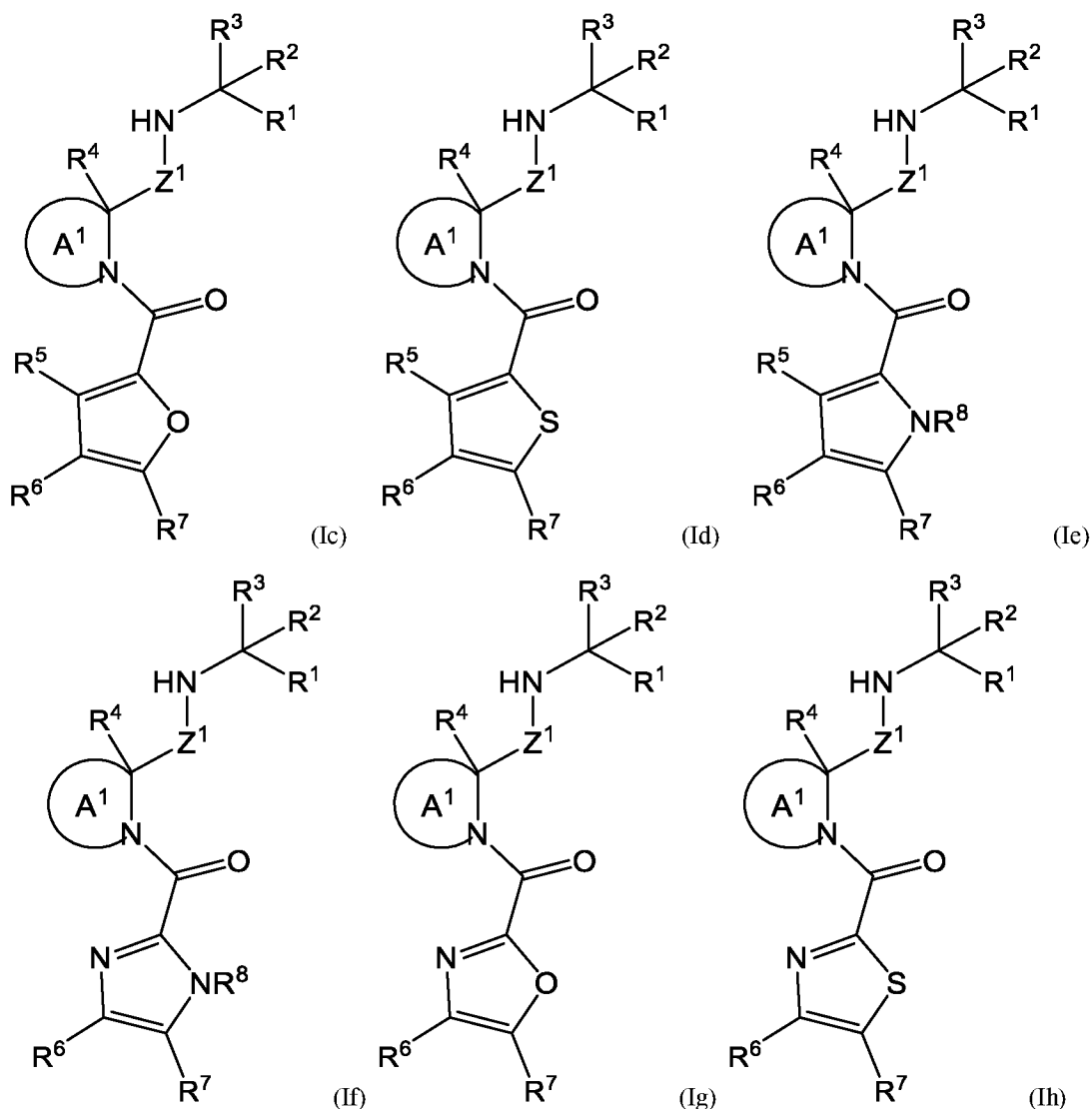


Примерами бициклических колец с кольцом A¹ и фенилом, который присоединен путем конденсации, являются



[0093] В некоторых вариантах осуществления R⁴ может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R⁴ может представлять собой дейтерий. В других вариантах осуществления R⁴ может представлять собой галоген (такой как фтор или хлор).

[0094] 5-членное кольцо, которое включает Z² и Z³, может представлять собой фурановое кольцо, если Z² представляет собой O (кислород) и Z³ представляет собой C. Если Z² представляет собой S и Z³ представляет собой C, 5-членное кольцо, которое включает Z² и Z³, может представлять собой тиафеновое кольцо. 5-членное кольцо, которое включает Z² и Z³, может также представлять собой пиррольное кольцо, если Z³ представляет собой C, и где азот Z² может быть связан с водородом или незамещенным C₁₋₄ алкилом (Z² представляет собой NR⁸, причем R⁸ может представлять собой H или незамещенный C₁₋₄ алкил). Если Z² представляет собой NR⁸ и Z³ представляет собой N, 5-членное кольцо, которое включает Z² и Z³, может представлять собой имидазол. Примеры формулы (I), где Z² представляет собой O, S или NR⁸, и Z³ представляет собой N или CR⁵ показаны ниже в формулах (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig) и (Ih) соответственно.



[0095] В некоторых вариантах осуществления изобретения Z^1 может представлять собой –
 $C(=O)-$ в формуле (Ic), формуле (Id), формуле (Ie) и/или формуле (If). В других вариантах осуществления
 5 изобретения Z^1 может представлять собой $-CH(CF_3)-$ в формуле (Ic), формуле (Id), формуле (Ie) и/или (If).

[0096] 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , может быть незамещенным или
 замещенным. Если кольцо замещенное, 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 может быть замещено
 дейтерием, галогеном и/или незамещенным C_{1-6} алкилом. В некоторых вариантах осуществления каждый
 из R^5 , R^6 и R^7 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления по меньшей мере
 10 один из R^5 , R^6 и R^7 может представлять собой галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{1-4}
 галогеналкил; В некоторых вариантах осуществления R^5 , R^6 и R^7 могут представлять собой дейтерий,
 галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{1-4} галогеналкил; В других вариантах
 осуществления R^5 , R^6 и R^7 могут представлять собой дейтерий, галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или
 незамещенный C_{1-4} галогеналкил; В других вариантах осуществления все из R^5 , R^6 и R^7 могут

представлять собой дейтерий, галоген, незамещенный C_{1-6} алкил или незамещенный C_{1-4} галогеналкил; Галоген для R^5 , R^6 и R^7 может представлять собой фтор или хлор. Незамещенный C_{1-6} алкил для R^5 , R^6 и/или R^7 может представлять собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил (разветвленный или линейный) или гексил (разветвленный или линейный). Примеры незамещенного C_{1-4} галогеналкила для R^5 , R^6 и/или R^7 включают CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CCl_3 , $CHCl_2$ и CH_2Cl . В некоторых вариантах осуществления Z^3 представляет собой CR^5 . R^5 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного C_{1-4} галогеналкила; R^6 может быть выбран из галогена, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного С-карбоксии и незамещенного или замещенного сульфонии; и R^7 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного С-карбоксии и незамещенного или замещенного сульфонии.

[0097] 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , может быть конденсировано с 4–9-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом или кольцевой системой, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из О (кислорода), N (азота) и S (серы). Если кольцо или кольцевая система включает один или более атомов серы, каждый атом серы может быть окислен до сульфоксида ($S(=O)$) или сульфона ($S(=O)_2$). 4–9-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо может быть образовано, если брать R^6 и R^7 вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из R^6 и R^7 . В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–9-членного насыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из О, N и S. Например, R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–9-членного моноциклического циклоалкильного кольца.

[0098] В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–9-членного ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из О, N и S. В некоторых вариантах осуществления 4–9-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо может представлять собой замещенное или незамещенное 4–9-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, замещенное или незамещенное 4–9-членное моноциклическое гетероциклическое кольцо, замещенное или незамещенное фенильное кольцо или замещенное или незамещенное 4–9-членное моноциклическое гетероарильное кольцо. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного 4–9-членного моноциклического циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного 4–9-членного моноциклического циклоалкильного кольца. В некоторых вариантах

осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного 5–6-членного моноциклического гетероциклического кольца. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного фенила. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного 5–6-членного моноциклического гетероарила. В некоторых вариантах осуществления R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , для образования замещенного или незамещенного 4–9-членного бициклического циклоалкила, замещенного или незамещенного 4–9-членного бициклического циклоалкенила, замещенного или незамещенного 4–9-членного бициклического гетероарила или замещенного или незамещенного 4–9-членного бициклического гетероцикла. 4–9-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, которое может быть образовано, если брать R^6 и R^7 вместе с атомами углерода, к которым присоединен каждый из R^6 и R^7 , может быть замещенным или незамещенным.

[0099] Кольцевая система, которая может быть образована взятием R^6 и R^7 вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , может представлять собой незамещенную или замещенную бициклическую кольцевую систему, причем кольцевая система может представлять собой 4–9-членную насыщенную или ненасыщенную кольцевую систему, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S. В некоторых вариантах осуществления 4–9-членная насыщенная или ненасыщенная кольцевая система может представлять собой насыщенную бициклическую кольцевую систему. В других вариантах осуществления 4–9-членная насыщенная или ненасыщенная кольцевая система может представлять собой ненасыщенную бициклическую кольцевую систему. Как описано в настоящем документе, кольцевая система может представлять собой кольцевую систему, в которой атомы кольца представляют собой атомы углерода. Кольцевая система может также представлять собой кольцевую систему, которая содержит 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S. В качестве примеров кольцевая система, образованная R^6 и R^7 вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , может представлять собой бициклический циклоалкил, бициклический циклоалкенил, бициклический арил, бициклический гетероарил или бициклический гетероцикл.

[0100] Пример необязательно замещенного 4–9-членного циклоалкильного кольца, которое может быть образовано взятием R^6 и R^7 вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , представляет собой необязательно замещенное 4–9-членное моноциклическое циклоалкильное кольцо, такое как необязательно замещенный циклобутил, необязательно замещенный циклопентил, необязательно замещенный циклогексил и необязательно замещенный циклогептил. Как предложено, кольцевая система, образованная R^6 и R^7 вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , может представлять собой бициклическую углеводородную кольцевую систему, такую как бицикло[2.2.1]гептан. Примеры 4–9-членного гетероциклического, 4–7-членного арильного и 4–7-членного гетероарильного кольца включают, без ограничений, фенил, фуран, тиофен, пиридин,

пиперазин, пиридазин, пиримидин, пиридин-2-он, тетрагидротиофен 1,1-диоксид и тетрагидро-2Н-тиопиран-1,1-диоксид.

[0101] В случае замещения 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 и/или 4–9-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо или кольцевую систему, которая образована взятием R^6 и R^7 вместе с каждым атомом углерода, к которому присоединены R^6 и R^7 , может быть замещено одним или более фрагментами, независимо выбранными из дейтерия, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, незамещенного C_{1-6} алкила (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (с разветвленной и прямой цепью) и гексил (с разветвленной и прямой цепью)), незамещенного C_{2-6} алкенила и незамещенного C_{2-6} алкинила, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила (такого как незамещенный или замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, включая циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил), незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила (например, 5- или 6-членный моноциклический гетероарил, который включает 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из О, S и N, включая пиразол и пиридин), незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила (например, 5- или 6-членный моноциклический гетероциклил, который включает 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из О, S и N), незамещенного C_{1-4} алкокси (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокс, изобутокс, втор-бутокс и трет-бутокс), незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкокси (например, незамещенный или замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкокси, включая циклопропокси, циклобутокс, циклопентокс и циклогексокс), незамещенного или замещенного фенокси, незамещенного или замещенного бензилокси, незамещенного или замещенного $-O-CH_2-$ гетероарила (такого как незамещенный или замещенный $-O-CH_2-$ моноциклический гетероарил), незамещенного или замещенного $-O-CH_2-$ гетероциклила (такого как незамещенный или замещенный $-O-CH_2-$ моноциклический гетероциклил), незамещенного C_{1-4} галогеналкила (включая $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2Cl$), незамещенного C_{1-4} галогеналкокси (такого как $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$ и $-OCH_2Cl$), незамещенного или замещенного ацила (такого как $-C(=O)H$ и $-C(=O)$ (незамещенный C_{1-4} алкил)), незамещенного или замещенного С-карбоксии (например, $-C(=O)OH$ и $-C(=O)-O$ -(незамещенный C_{1-4} алкил)), незамещенного сульфенила (например, $-S$ (незамещенный C_{1-4} алкил)), $-SF_5$, $-SCF_3$, незамещенного сульфонила (такого как, $-S(=O)_2$ (незамещенный C_{1-4} алкил)), $-NH$ (незамещенного C_{1-4} алкила), $-O-S(=O)_2$ (незамещенного C_{1-4} алкила), $-($ незамещенный C_{1-4} алкил) $-O-P(OH)_2$ и $-($ незамещенный C_{1-4} алкил) $-O-P(O$ (незамещенного C_{1-4} алкила) $)_2$. Примерами фрагментов $-($ незамещенный C_{1-4} алкил) $-O-P(OH)_2$ и $-($ незамещенный C_{1-4} алкил) $-O-P(O$ (незамещенный C_{1-4} алкил) $)_2$ являются $-CH_2-O-P(OH)_2$ и $-CH_2-O-P(OCH_3)_2$.

[0102] В некоторых вариантах осуществления 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , и 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , конденсировано с 4–7-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом или кольцевой системой, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из О, N и S, может быть монозамещенной, дизамещенной или

5 тризамещенной. В других вариантах осуществления 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , и 5-членное кольцо, которое включает Z^2 и Z^3 , конденсировано с 4–7-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом или кольцевой системой, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S, может быть незамещенной. В настоящем документе

10 описаны различные насыщенные и ненасыщенные кольца или кольцевые системы. Возможные заместители, которые могут присутствовать в кольцах и/или кольцевых системах, упомянутых в данном абзаце, могут быть независимо выбраны из дейтерия, галогена (например, фтора, хлора и брома), циано, незамещенного C_{1-6} алкила (включая метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил (разветвленный и линейный) и гексил (разветвленный и линейный)), незамещенного

15 C_{2-6} алкенила, незамещенного C_{2-6} алкинила, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила (такого как незамещенный или замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкил, включая циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил), незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного 5- или 6-членного моноциклического гетероарила (например, 5- или 6-членный азотсодержащий моноциклический гетероарил, включая пиразол и пиридин), незамещенного C_{1-4} алкокси

20 (например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокс, изобутокс, втор-бутокс и трет-бутокс), незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкокси (например, незамещенный или замещенный моноциклический C_{3-6} циклоалкокси, включая циклопропокси, циклобутокс, циклопентокс и циклогексокси), незамещенного или замещенного фенокси, незамещенного или замещенного бензилокси, незамещенного C_{1-4} галогеналкила (включая $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CHF_2$, $-C(CH_3)F_2$, $-CHCl_2$, $-CH_2F$, $-CH(CH_3)F$, $-CH_2CF_3$ и $-CH_2Cl$), незамещенного C_{1-4} галогеналкокси (включая $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$ и $-OCH_2Cl$), незамещенного или замещенного ацила (например, $-C(=O)H$ и $-C(=O)(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})$), незамещенного или замещенного C-карбокси (например $-C(=O)OH$ и $-C(=O)-O(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})$), незамещенного сульфенила (например, $-S(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})$), незамещенного сульфонил

25 ацила (например, $-S(=O)_2(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})$), $-NH(\text{незамещенного } C_{1-4} \text{ алкила})$, $-O-S(=O)_2(\text{незамещенного } C_{1-4} \text{ алкила})$, $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(OH)_2$ и $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O(\text{незамещенного } C_{1-4} \text{ алкила}))_2$. Примерами фрагментов $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(OH)_2$ и $-(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил})-O-P(O(\text{незамещенный } C_{1-4} \text{ алкил}))_2$ являются $-CH_2-O-P(OH)_2$ и $-CH_2-O-P(OCH_3)_2$.

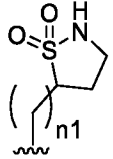
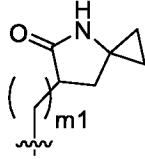
[0103] Примеры конденсированных колец из 5-членного кольца, включающего Z^2 и Z^3 и 4–

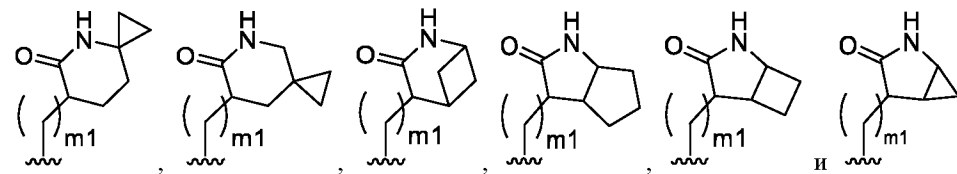
30 7-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо или кольцевую систему, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S, включают необязательно замещенный 4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол, необязательно замещенный индолил, необязательно замещенный бензофуран, необязательно замещенный бензо[b]тиофен, необязательно замещенный бензоимидазол, необязательно замещенный бензо[d]оксазол, необязательно замещенный бензо[d]тиазол, необязательно

35 замещенный пирроло[2,3-b]пиридин, необязательно замещенный пирроло[2,3-c]пиридин, необязательно замещенный пирроло[3,2-b]пиридин, необязательно замещенный пирроло[3,2-c]пиридин, необязательно замещенный 1,5-дигидро-4H-пирроло[3,2-c]пиридин-4-он, необязательно замещенный 6H-тиено[2,3-

мостиковое соединение). Если R^3 представляет собой бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), два кольца бициклического гетероцикла могут быть соединены путем конденсации (включая мостиковое соединение) или спиросоединения.

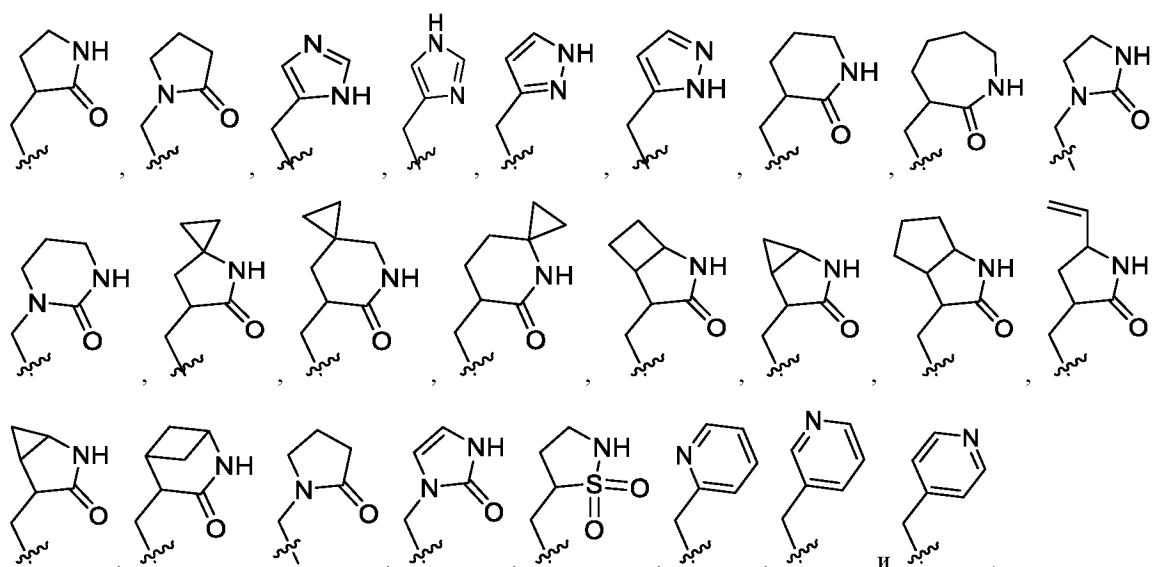
[0105] Количество атомов кольца для моноциклического и бициклического азотсодержащего гетероарила (C₁₋₄ алкил) и моноциклического и бициклического азотсодержащего гетероцикла (C₁₋₄ алкила) может варьироваться. Не имеющие ограничительного характера примеры включают незамещенный или замещенный 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 9-членный бициклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 10-членный бициклический азотсодержащий гетероарил (C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный 9-членный бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил) и 10-членный бициклический азотсодержащий гетероцикл (C₁₋₄ алкил). Примеры подходящих R^3 групп включают следующие: (C₁₋₄ алкил)₂NC(=O)-CH₂-, (C₁₋₄ алкил)₂NC(=O)-CH₂CH₂-, (C₁₋₄ алкил)₂NC(=O)-CH₂CH₂CH₂-, пирролидин-2-он (C₁₋₄ алкил), пиперидин-2-он (C₁₋₄ алкил), азепан-2-он (C₁₋₄ алкил), имидазолидин-2-он (C₁₋₄ алкил), тетрагидропиримидин-2-он (C₁₋₄ алкил), 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он (C₁₋₄ алкил), имидазол (C₁₋₄

алкил), пиразол (C₁₋₄ алкил),  , причем n1 может быть равен 1, 2, 3 или 4,  ,



при этом каждый m1 может быть независимо равен 1, 2, 3 или 4 (включая замещенные или незамещенные варианты вышеупомянутых). Группы R^3 , предложенные в настоящем документе, могут быть замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из перечисленных для «необязательно замещенных». В некоторых вариантах осуществления изобретения группа R^3 , предложенная в настоящем документе, может быть замещена одним или более фрагментами, выбранными из галогена, гидроксильной, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного C₁₋₄ алкокси, амина, -(незамещенный C₁₋₄ алкил)-O-P-(OH)₂ (например, -CH₂-O-P-(OH)₂) и -(незамещенный C₁₋₄ алкил)-O-P-(O(незамещенного C₁₋₄ алкила))₂ (например, -CH₂-O-P-(OCH₃)₂).

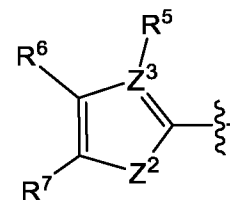
[0106] Не имеющие ограничительного характера примеры фрагментов R^3 включают следующие:



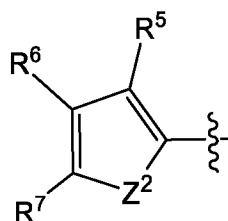
[0107] В некоторых вариантах осуществления R^2 может представлять собой водород. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой дейтерий. В других вариантах осуществления R^2 может представлять собой галоген (например, фтор или хлор).

[0108] В некоторых вариантах осуществления R^1 может представлять собой незамещенный или замещенный кетоамид, а R^2 может представлять собой водород; R^3 может представлять собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C_{1-4} алкил); кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с необязательно замещенным моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом (например, необязательно замещенным

циклопентилом или необязательно замещенным циклогексилом); и

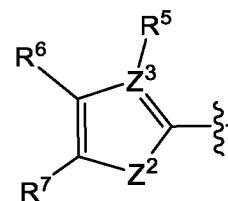


может

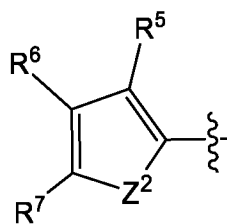


представлять собой R^7 , причем R^6 и R^7 , взятые вместе с каждым углеродом, к которому присоединены R^6 и R^7 , могут представлять собой замещенное или незамещенное фенильное кольцо или замещенное или незамещенное 5–6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления изобретения R^1 может представлять собой гидроксизамещенный ацил (например, R^1 может представлять собой $-C(=O)CH_2OH$), а R^2 может представлять собой водород; R^3 может представлять собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл (C_{1-4} алкил); кольцо A^1 может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть

соединен с необязательно замещенным моноциклическим C₃₋₇ циклоалкилом (например, необязательно



замещенным цикlopентилом или необязательно замещенным циклогексилом); и



может представлять собой , причем R⁶ и R⁷, взятые вместе с каждым углеродом, к

которому присоединены R⁶ и R⁷, могут представлять собой замещенное или незамещенное фенильное

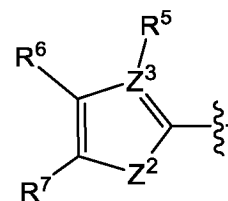
5 кольцо или замещенное или незамещенное 5–6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо. В

других вариантах осуществления изобретения R¹ может представлять собой –C(=O)CH₂–O–
((P=O)(OR¹⁰)₂) (например, –C(=O)CH₂–O–((P=O)(OH)₂)), а R² может представлять собой водород; R³

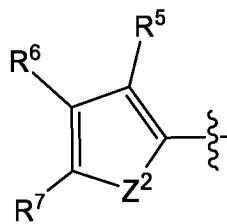
может представлять собой моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил); кольцо A¹ может

представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть

10 соединен с необязательно замещенным моноциклическим C₃₋₇ циклоалкилом (например, необязательно



замещенным цикlopентилом или необязательно замещенным циклогексилом); и



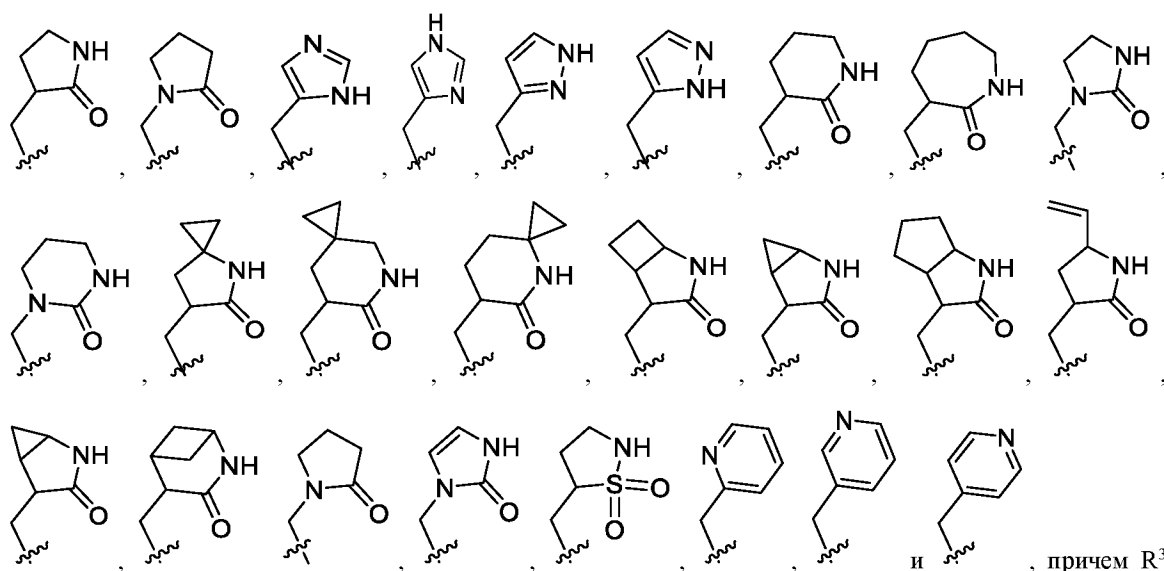
может представлять собой , причем R⁶ и R⁷, взятые вместе с каждым углеродом, к

которому присоединены R⁶ и R⁷, могут представлять собой замещенное или незамещенное фенильное

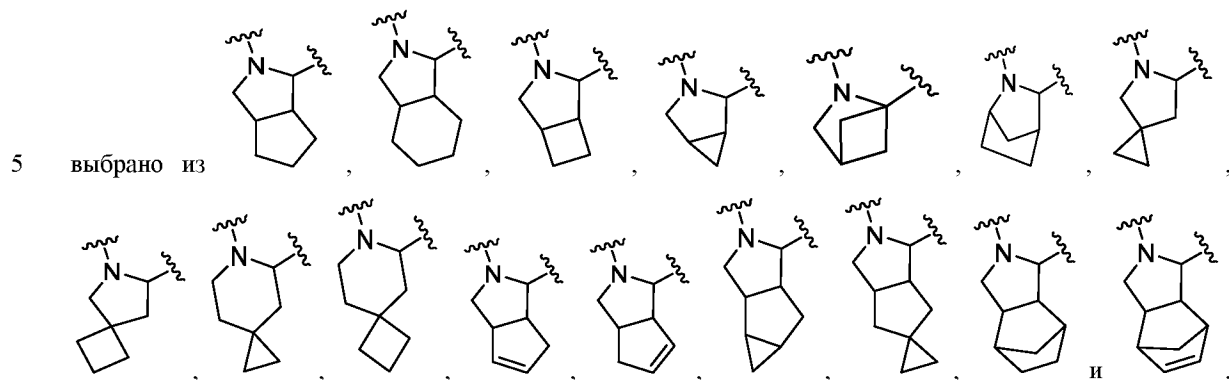
кольцо или замещенное или незамещенное 5–6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо.

15 [0109] В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ может представлять собой –

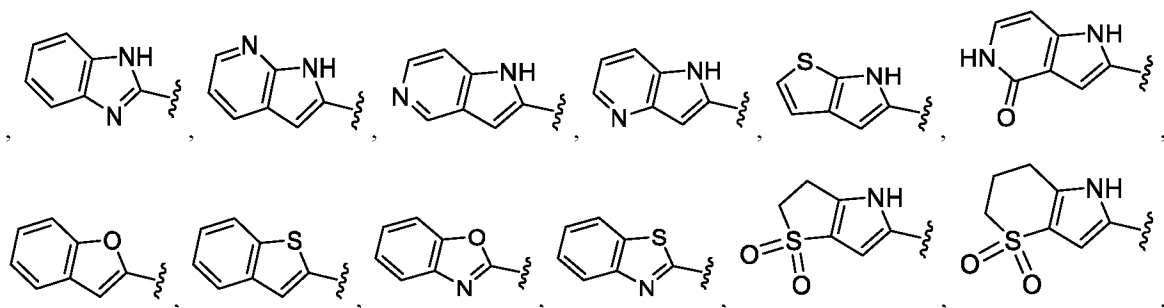
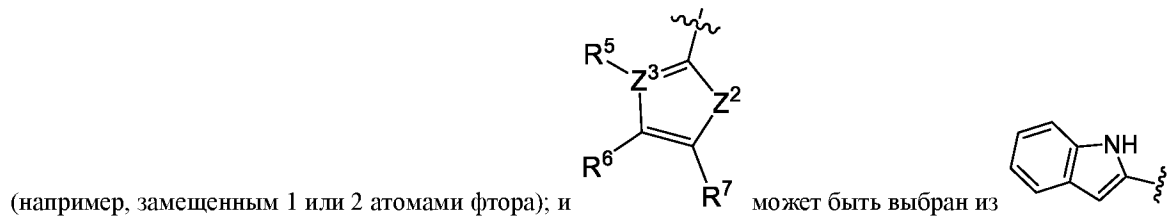
C(=O)R^{y2}, R^{y2} может представлять собой фрагмент, описанный в настоящем документе (например, –C₁₋₄
алкил(OH), такой как –CH₂OH); R² может представлять собой водород; R³ может быть выбран из

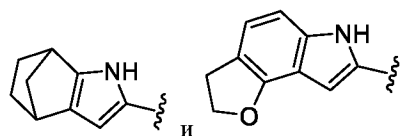


может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе; кольцо A^1 может быть



причем кольцо A^1 может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе

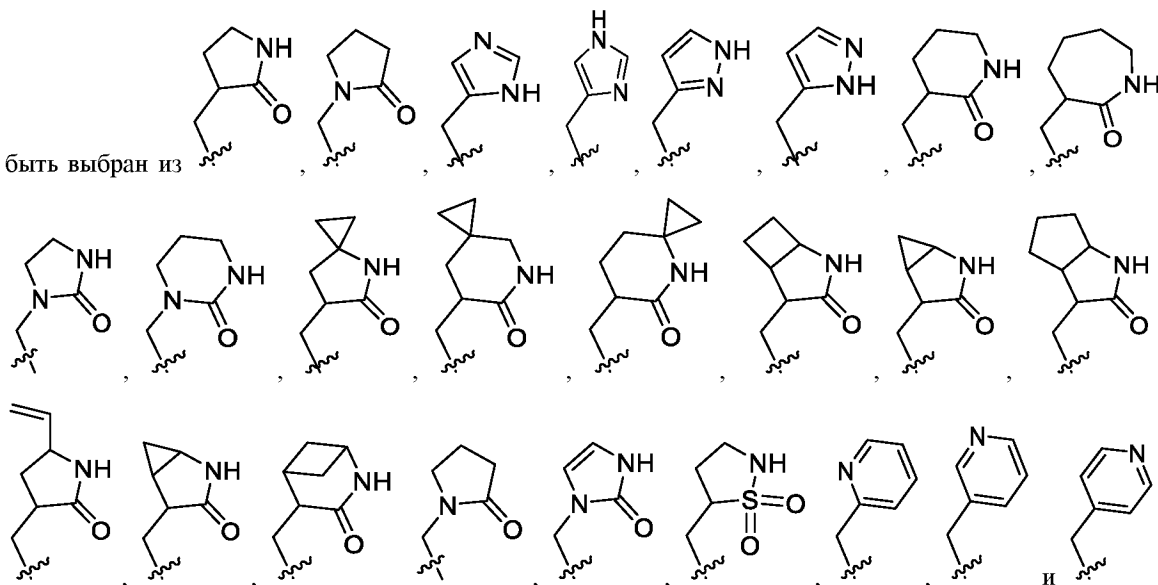




, при этом каждый из фрагментов может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе (например, замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранным из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, -O-(незамещенного C₁₋₄ алкила) и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила). В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой -C(=O)-
 5 C(=O)NR^{y1}R^{z1}; R^{y1} может представлять собой H; и R^{z1} может представлять собой любой из фрагментов, предусмотренных для R^{z1}, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления R¹ может представлять собой -C(=O)-C(=O)NR^{y1}R^{z1}; R^{y1} может представлять собой H; R^{z1} может представлять собой моноциклический C₃₋₈ циклоалкил (такой как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил); R² может представлять собой водород; R³ может

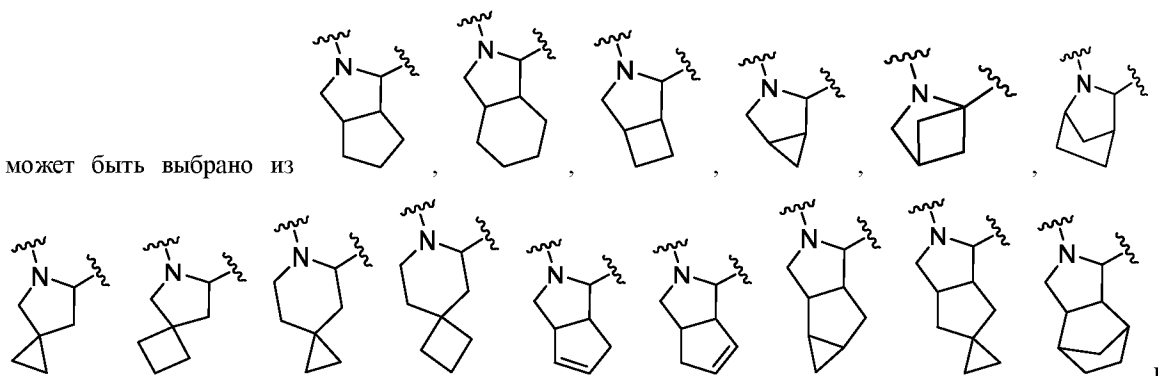
10

быть выбран из

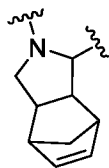


причем R³ может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе; кольцо A¹

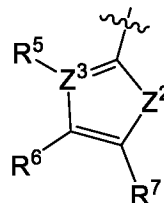
может быть выбрано из



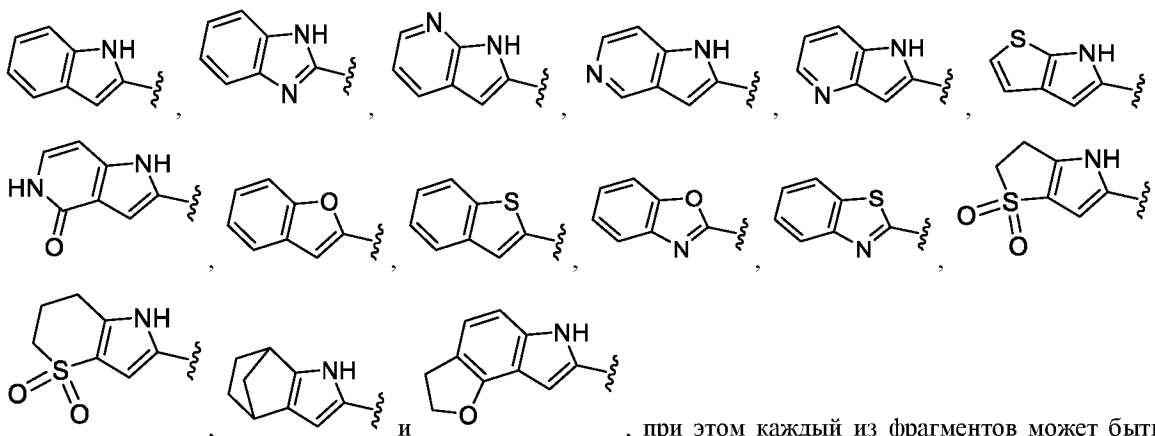
15



, причем кольцо A^1 может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем



документе (например, замещенным 1 или 2 атомами фтора); и может быть выбран из



, при этом каждый из фрагментов может быть незамещенным или замещенным, как описано в настоящем документе (например, замещенным 1, 2 или 3 заместителями, выбранным из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, $-O-$ (незамещенного C_{1-4} алкила) и незамещенного C_{1-4} галогеналкила).

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть таким, где Z^1 может представлять собой $-C(=O)-$ или $-CH(CF_3)-$; Z^2 может представлять собой O, S или NR^8 , где R^8 может представлять собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; Z^3 может представлять собой C; кольцо A^1 может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x , независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила и незамещенного или замещенного гетероциклила, и при этом азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с моноциклическим C_{4-7} циклоалкилом путем конденсации или спиросоединения, и он может быть необязательно замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из галогена и незамещенного C_{1-4} алкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или замещенного $-C(=O)-N-$ сульфонамидо,

$-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^-)$ и $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$, причем каждый R^9 может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный С-амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил); R^4 может представлять собой водород или галоген. R^5 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена и незамещенного C_{1-6} алкила; и R^6 и R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена или незамещенного C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования 4–7-членного насыщенного или ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть таким, где Z^1 может представлять собой $-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{CH}(\text{CF}_3)-$; Z^2 может представлять собой O, S или NR^8 , где R^8 может представлять собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; Z^3 может представлять собой C; кольцо A^1 может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x , независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла, незамещенного или замещенного C_{1-4} галогеналкила, и при этом азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с моноциклическим C_{3-7} циклоалкилом путем конденсации или спиросоединения, и он может быть необязательно замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из галогена и незамещенного C_{1-4} алкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или замещенного $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}$ -сульфонамидо, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^-)$ и $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$, причем каждый R^9 может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный С-амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий

гетероарил(C₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород или галоген. R⁵ может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена и незамещенного C₁₋₆ алкила; и R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена или незамещенного C₁₋₆ алкила; или R⁶ и R⁷ могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R⁶ и R⁷, для образования необязательно замещенного 4–7-членного насыщенного или ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть таким, где Z¹ может представлять собой –C(=O)– или –CH(CF₃)–; Z² может представлять собой O, S или NR⁸, где R⁸ может представлять собой H или незамещенный C₁₋₄ алкил; Z³ может представлять собой N (азот) или C (углерод), а если Z³ представляет собой N, то R⁵ отсутствует; кольцо A¹ может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x, независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла, незамещенного или замещенного C₁₋₄ галогеналкила, и при этом азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с моноциклическим C₃₋₇ циклоалкилом путем конденсации или спиросоединения, и он может быть необязательно замещен одним или более фрагментами, независимо выбранными из галогена и незамещенного C₁₋₄ алкила; R¹ может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или замещенного –C(=O)–N-сульфонамида, –CH(OH)–(S(=O)₂–O[–]) и –CH(OH)((P=O)(OR⁹)₂), причем каждый R⁹ может независимо представлять собой водород, незамещенный C₁₋₆ алкил, незамещенный C₂₋₆ алкенил, незамещенный C₁₋₆ галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C₁₋₄ алкил); R² может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R³ может представлять собой незамещенный или замещенный C-амидо(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил); R⁴ может представлять собой водород или галоген. R⁵ может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена и незамещенного C₁₋₆ алкила; и R⁶ и R⁷ могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена или незамещенного C₁₋₆ алкила; или R⁶ и R⁷ могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R⁶ и R⁷, для образования необязательно замещенного 4–7-членного насыщенного

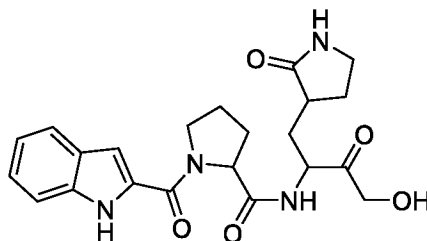
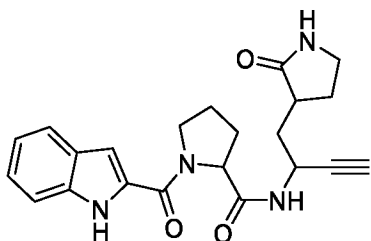
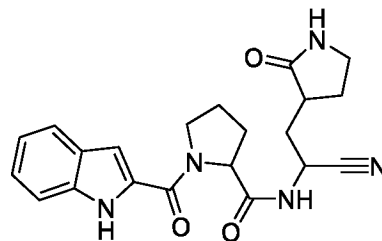
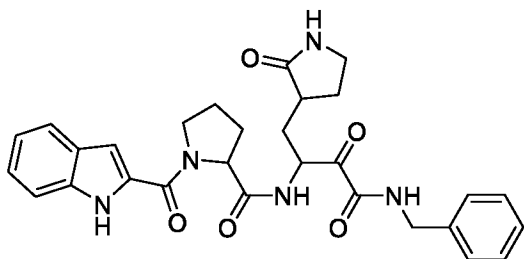
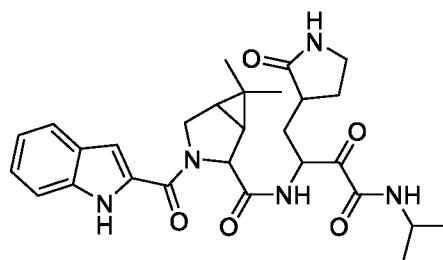
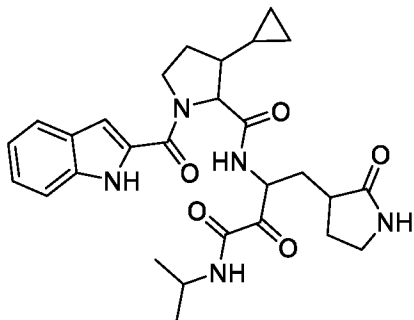
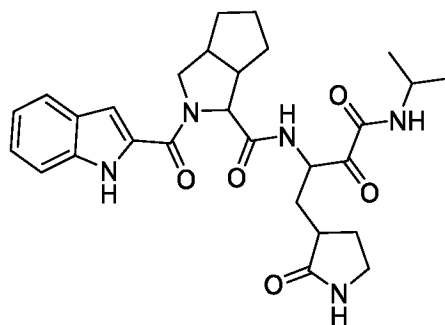
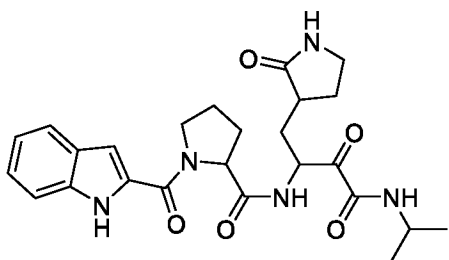
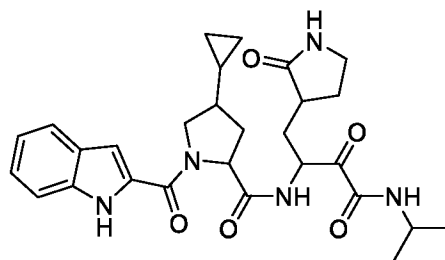
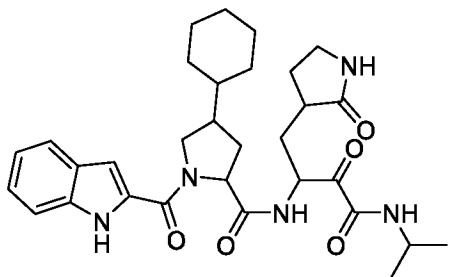
или ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S.

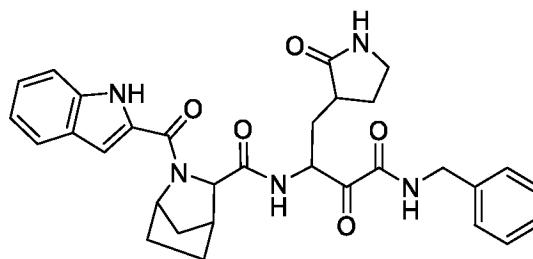
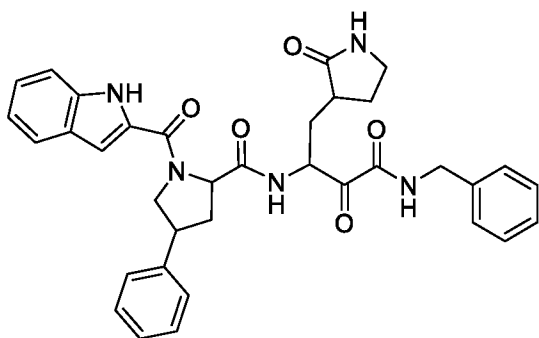
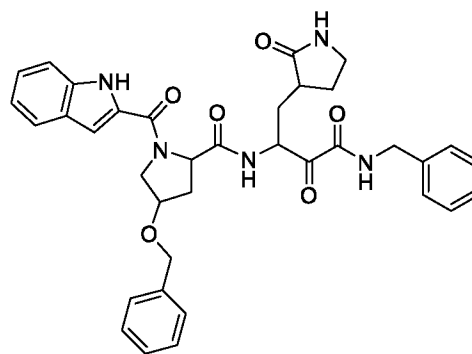
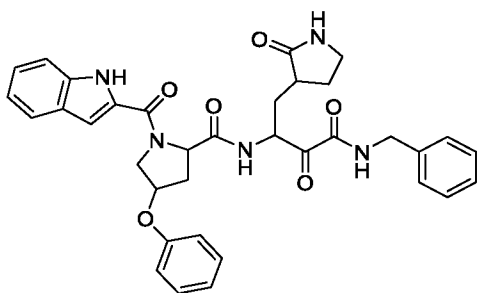
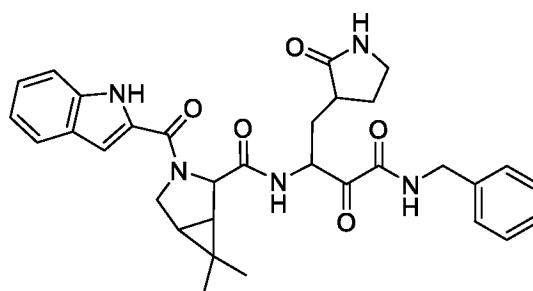
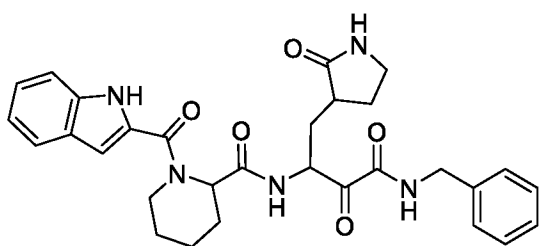
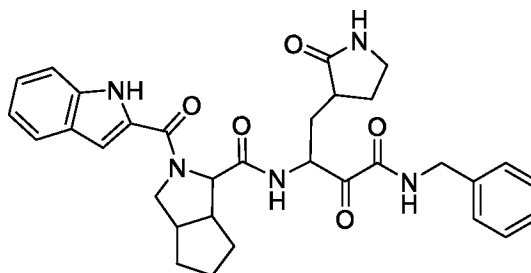
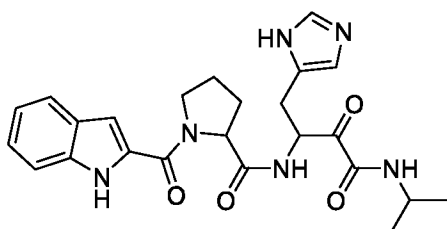
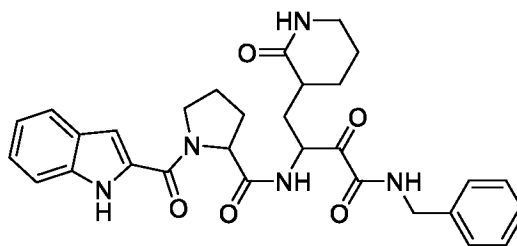
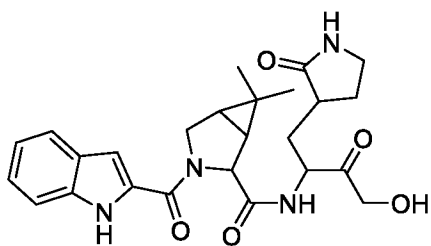
[0113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть таким, где Z^1 может представлять собой $-C(=O)-$ или $-CH(CF_3)-$; Z^2 может представлять собой O, S или NR^8 , где R^8 может представлять собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; Z^3 может представлять собой N или C, и, если Z^3 представляет собой N, то R^5 отсутствует; кольцо A^1 может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x , независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла и незамещенного C_{1-4} галогеналкила, и при этом азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с циклическим фрагментом, выбранным из моноциклического C_{3-7} циклоалкила, моноциклического C_{3-7} циклоалкенила и фенила, причем циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спирособъединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного C_{2-4} алкенила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или замещенного $-C(=O)-N$ -сульфонамида, $-CH(OH)-$ ($S(=O)_2-O^-$), $-CH(OH)-(P=O)(OR^9)_2$ и $-C(=O)CH_2-O-(P=O)(OR^{10})_2$, причем каждый R^9 и R^{10} может независимо представлять собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный C-амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил); R^4 может представлять собой водород или галоген. R^5 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена и незамещенного C_{1-6} алкила; и R^6 и R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена или незамещенного C_{1-6} алкила; или R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного насыщенного или ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S.

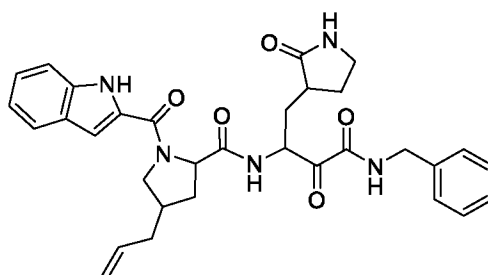
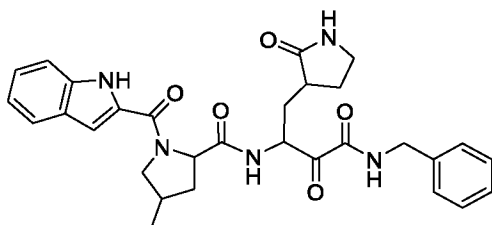
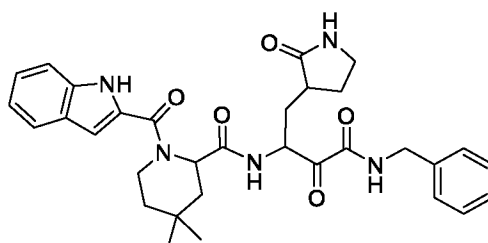
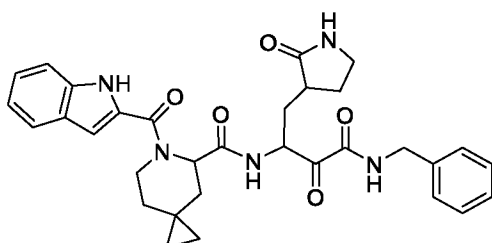
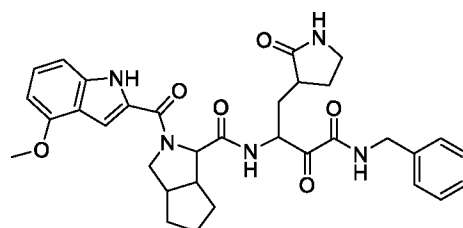
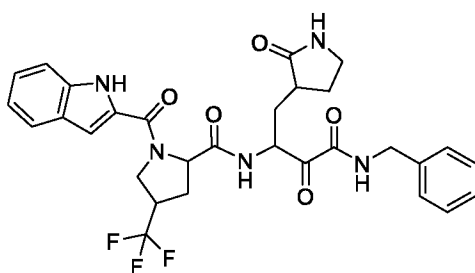
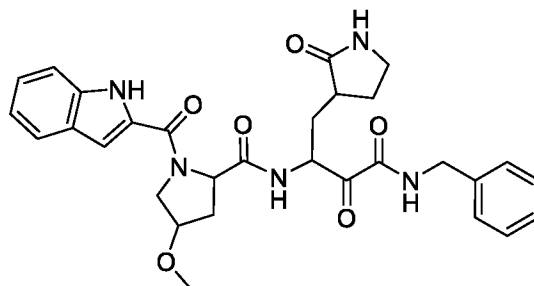
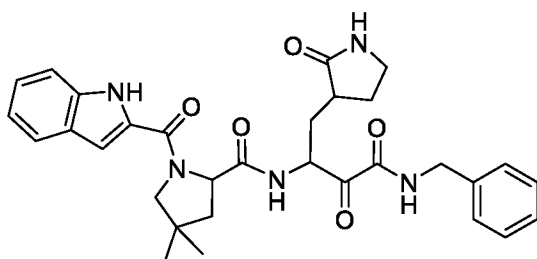
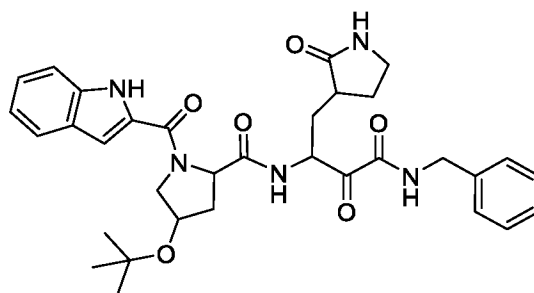
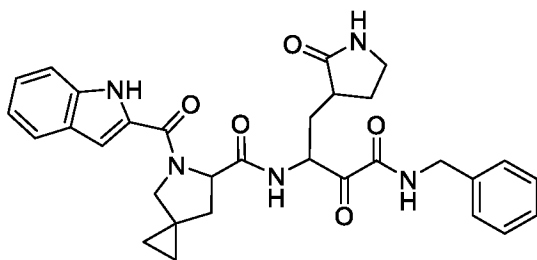
[0114] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть таким, где Z^1 может представлять собой $-C(=O)-$ или $-$

$\text{CH}(\text{CF}_3)-$; Z^2 может представлять собой O, S или NR^8 , где R^8 может представлять собой H или незамещенный C_{1-4} алкил; Z^3 может представлять собой N или C, и, если Z^3 представляет собой N, то R^5 отсутствует; кольцо A^1 может быть выбрано из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x , независимо выбранными из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или замещенного C_{3-6} циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла и незамещенного C_{1-4} галогеналкила, и причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с циклическим фрагментом, выбранным из моноциклического C_{3-7} циклоалкила, бициклического C_{5-9} циклоалкила, моноциклического C_{3-7} циклоалкенила, бициклического C_{5-9} циклоалкенила и фенила, причем циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спирособъединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила, незамещенного C_{2-4} алкенила и незамещенного или замещенного C_{3-6} моноциклического циклоалкила; R^1 может быть выбран из циано, незамещенного или замещенного C_{2-5} алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или замещенного $-\text{C}(=\text{O})-\text{N}-$ сульфонамида, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}-)$, $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{10})_2)$, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11\text{A}})_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{11\text{B}})_2)$ и $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{12\text{A}})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12\text{B}}$, причем каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый $\text{R}^{11\text{B}}$ и каждый $\text{R}^{12\text{B}}$ независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил); каждый $\text{R}^{11\text{A}}$ и каждый $\text{R}^{12\text{A}}$ может независимо представлять собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; R^2 может представлять собой водород, дейтерий или галоген; R^3 может представлять собой незамещенный или замещенный C-амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил); R^4 может представлять собой водород или галоген. R^5 может быть выбран из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного C_{1-4} галогеналкила; и R^6 и R^7 могут быть независимо выбраны из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного C-карбоксии и незамещенного или замещенного сульфонил; или R^6 и R^7 могут быть взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4-9-членного насыщенного или ненасыщенного кольца или кольцевой системы, которые могут необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N и S.

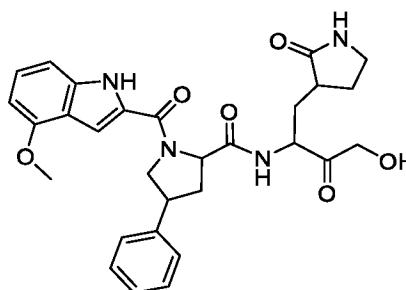
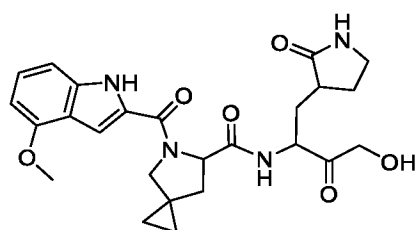
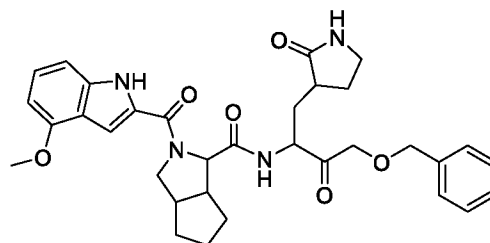
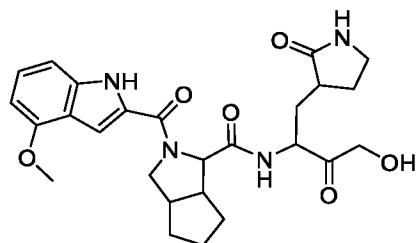
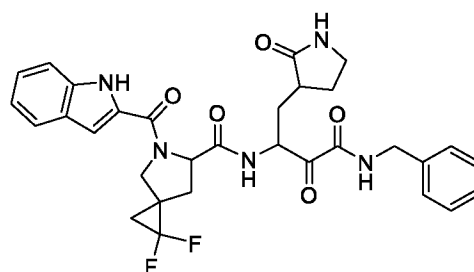
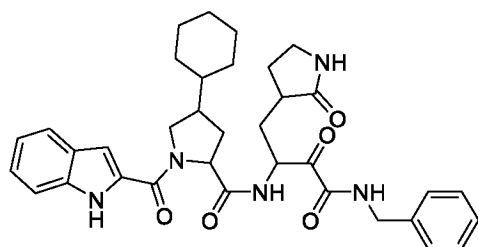
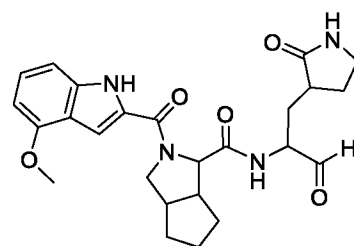
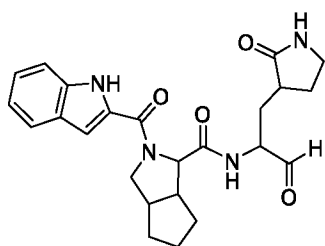
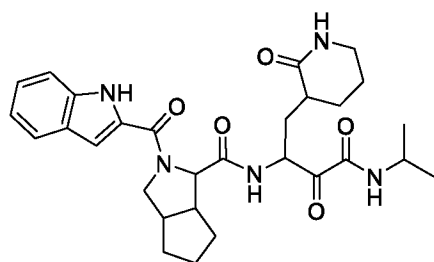
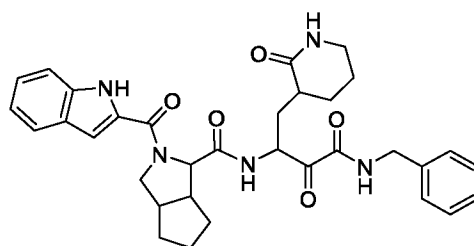
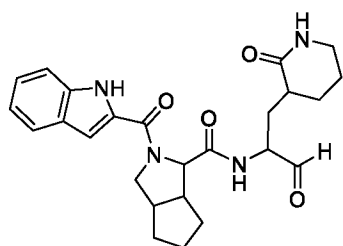
[0115] Примеры соединений формулы (I) включают следующие:



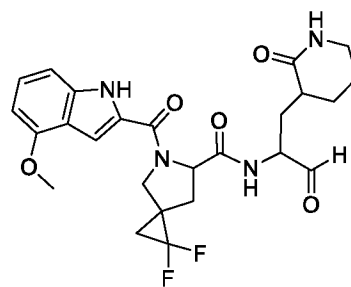
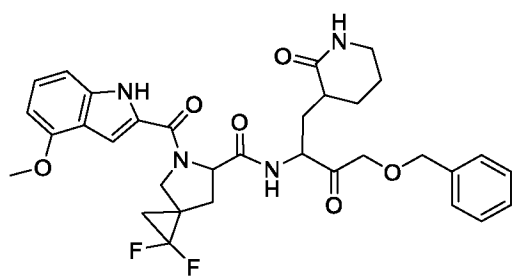
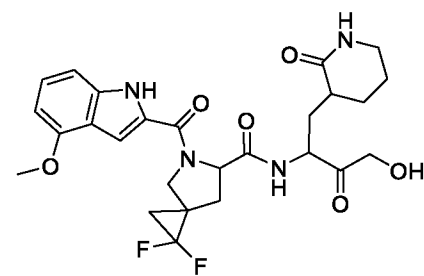
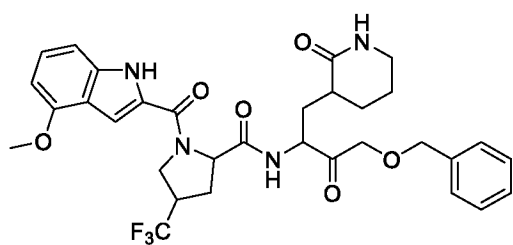
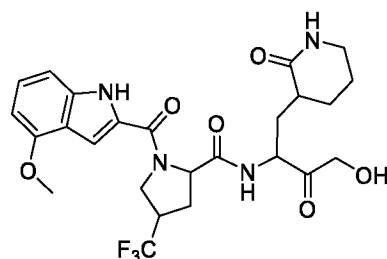
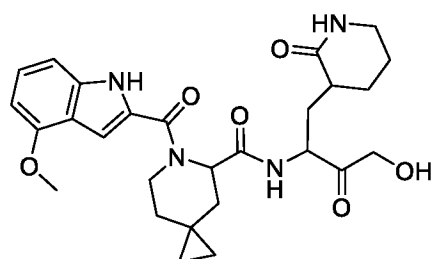
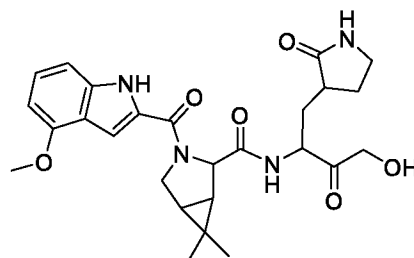
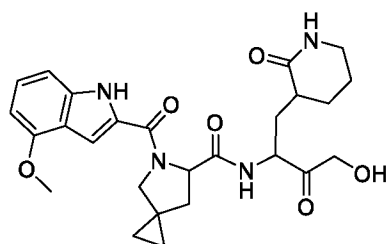
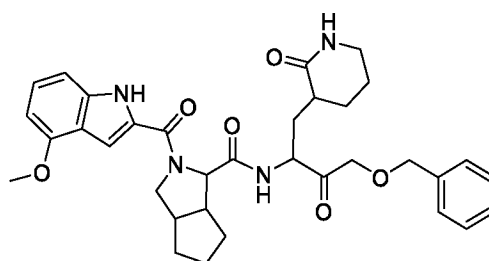
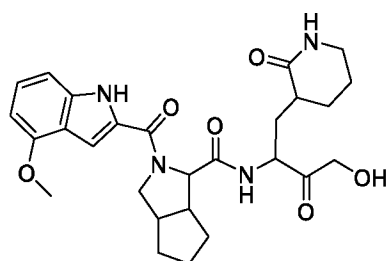




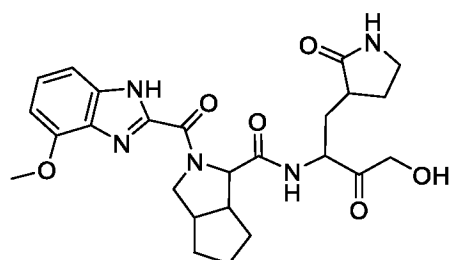
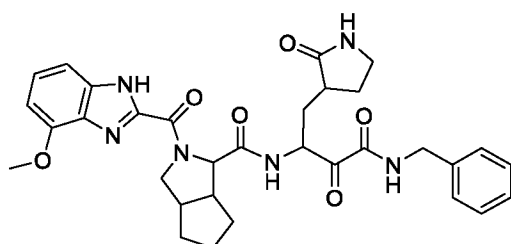
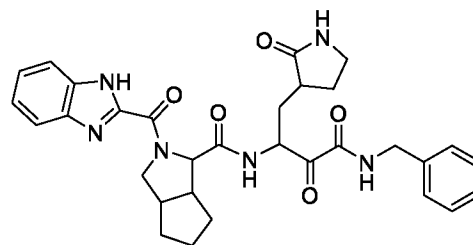
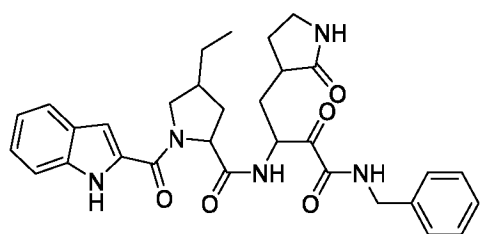
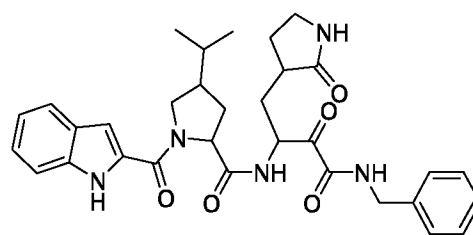
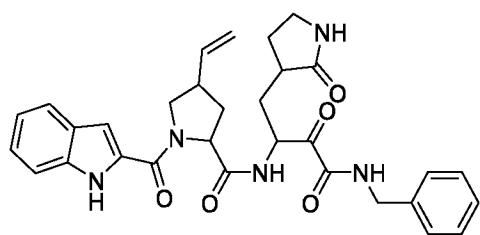
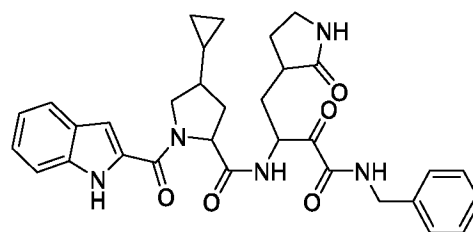
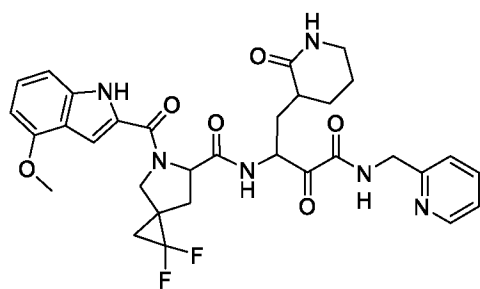
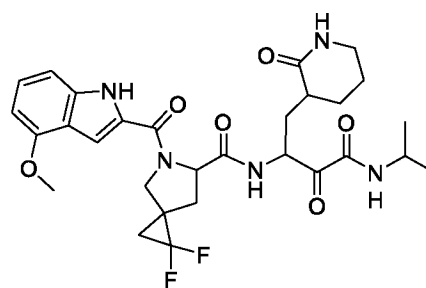
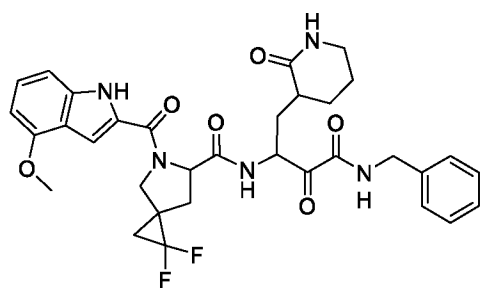
5

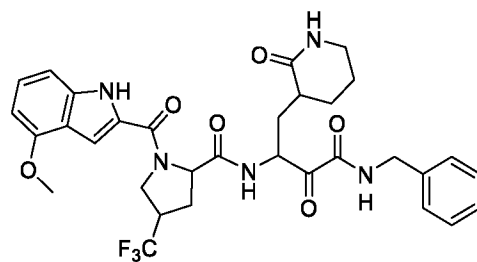
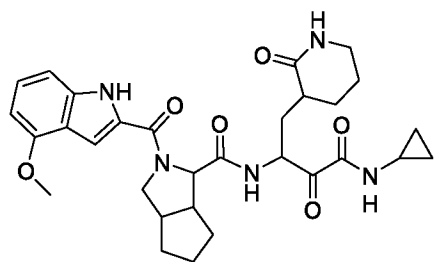
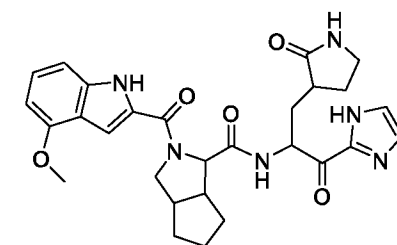
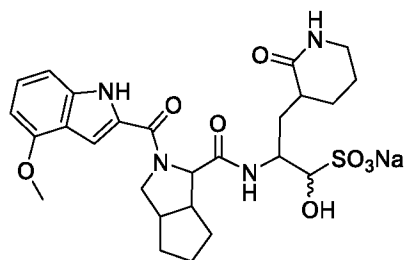
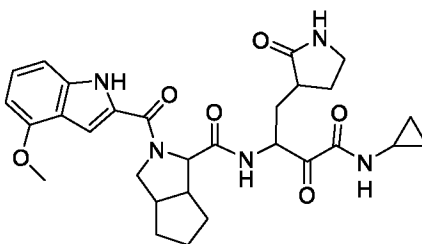
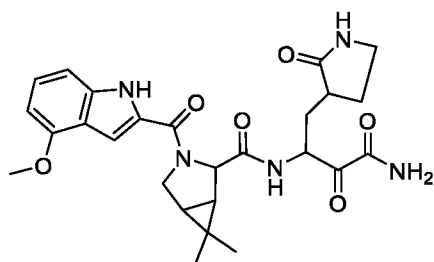
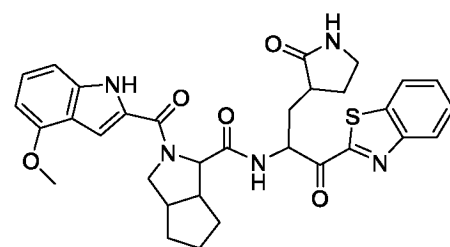
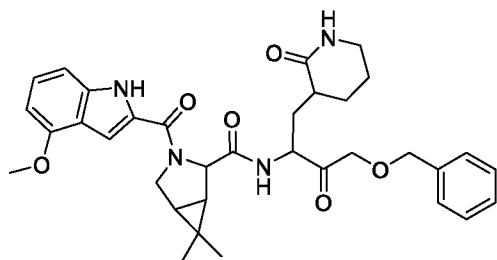
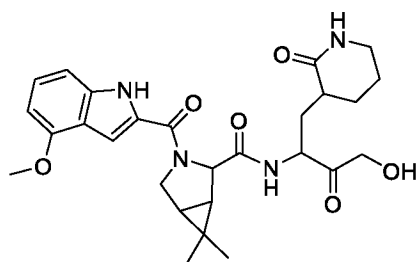
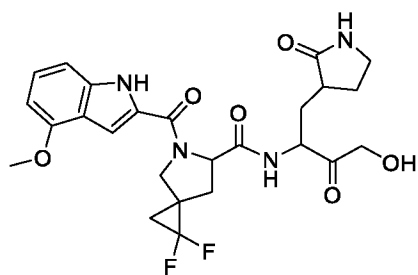


5

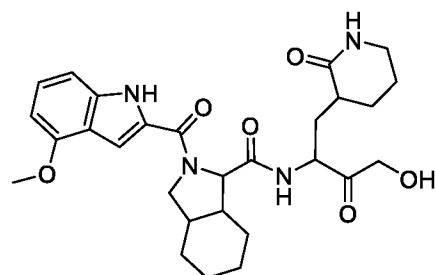
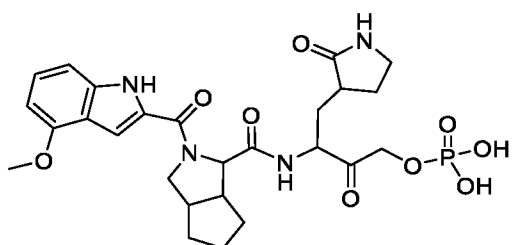
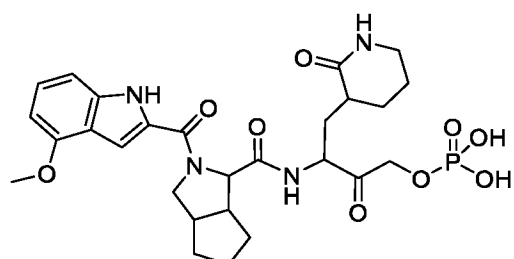
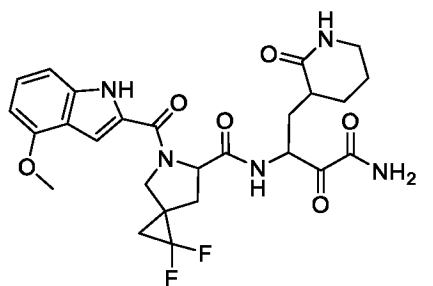
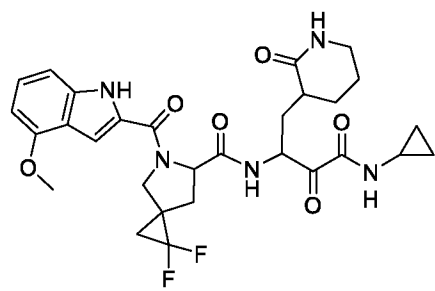
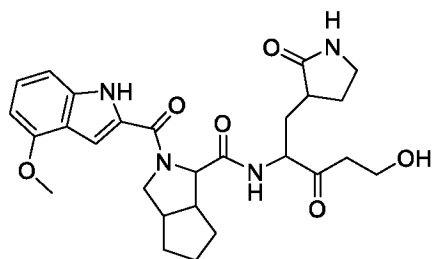
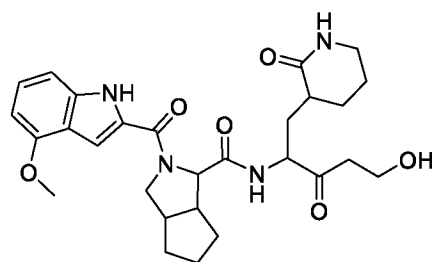
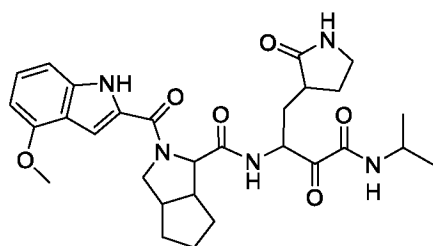
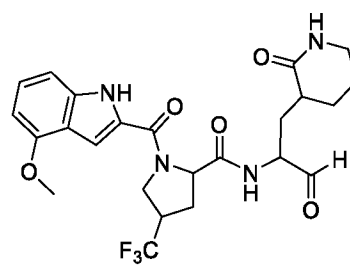
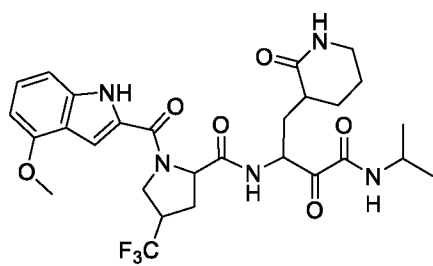


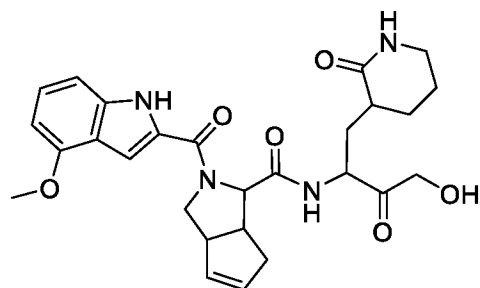
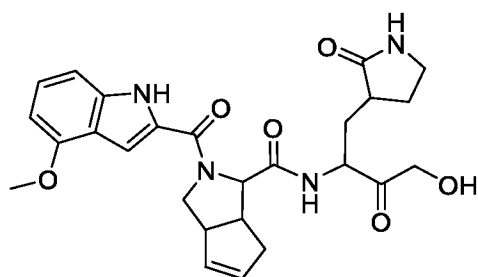
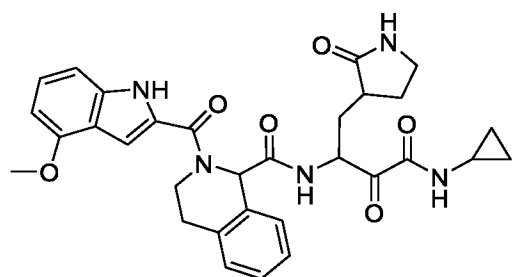
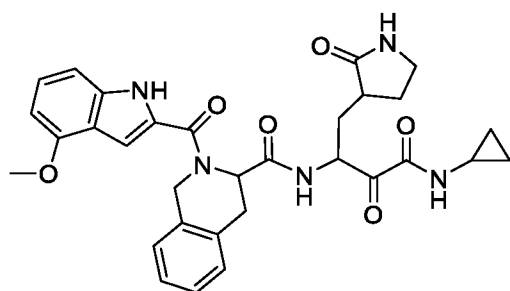
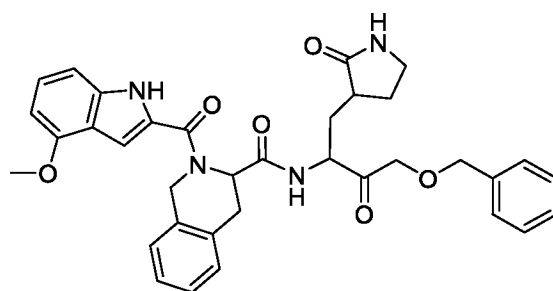
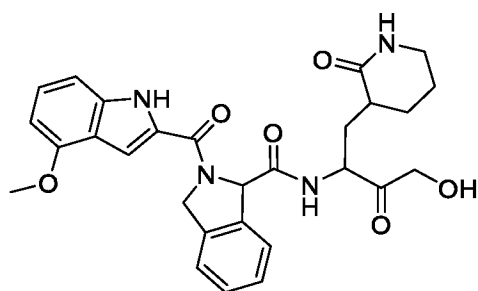
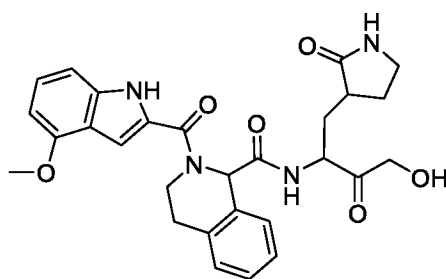
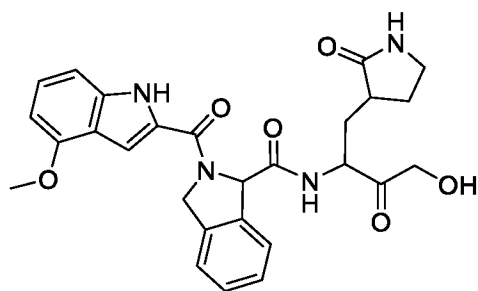
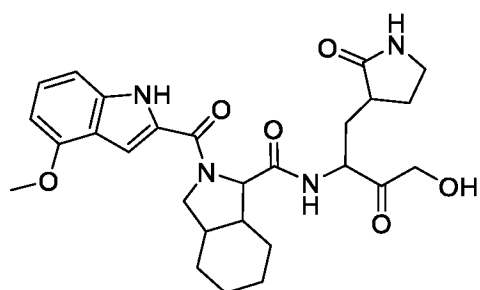
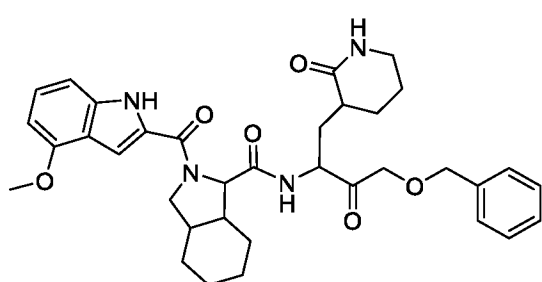
5

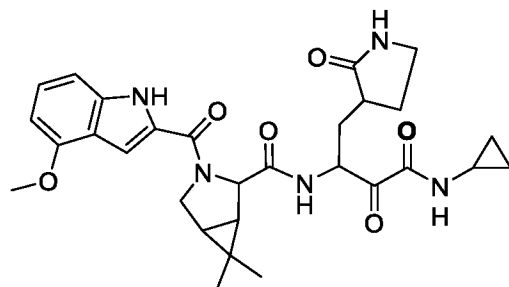
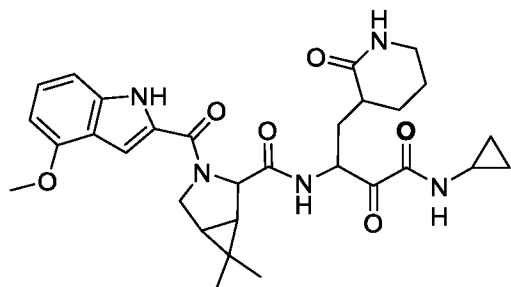
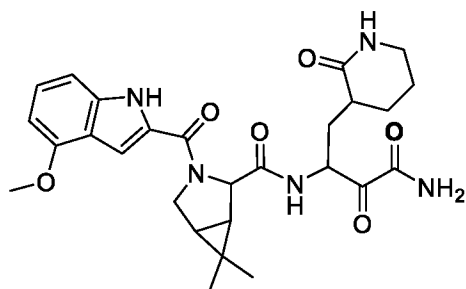
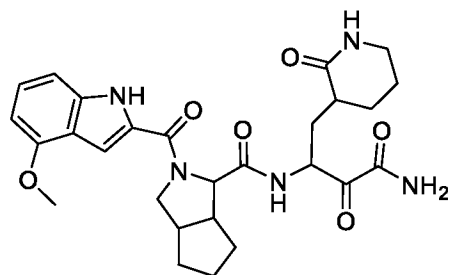
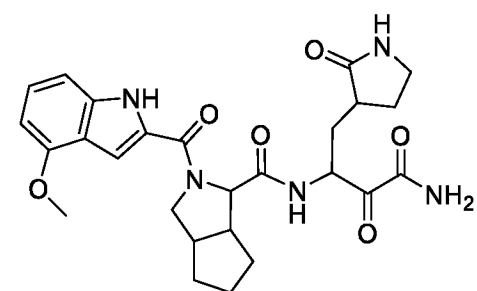
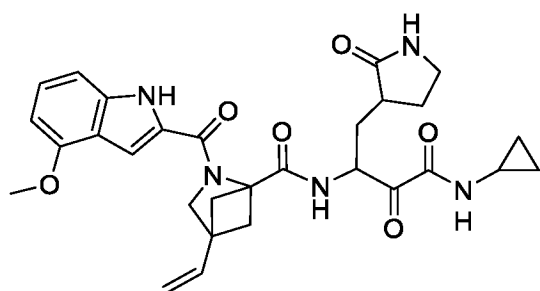
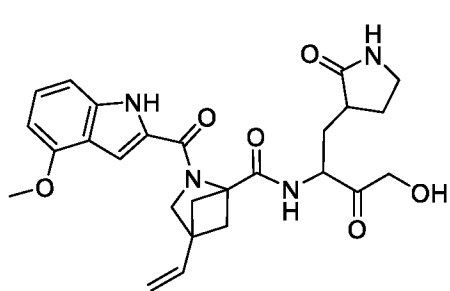
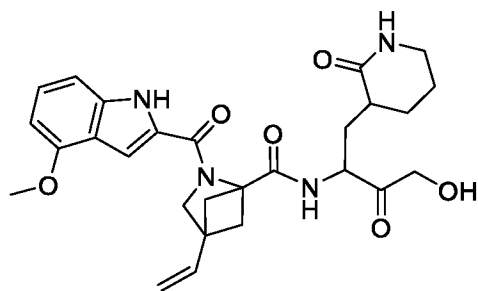
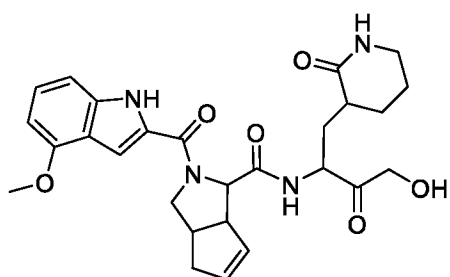
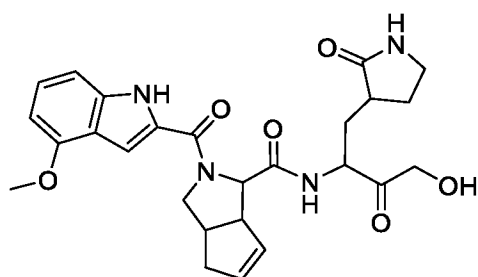


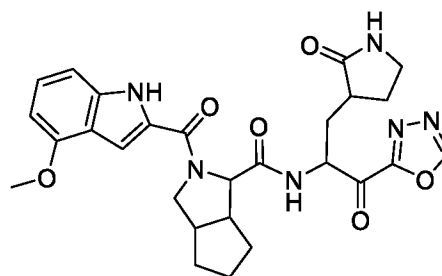
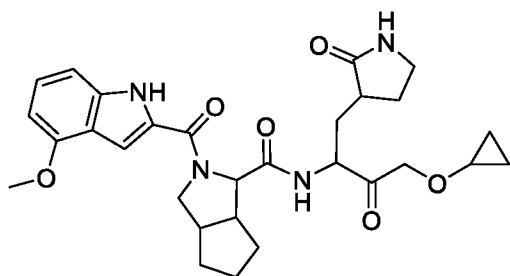
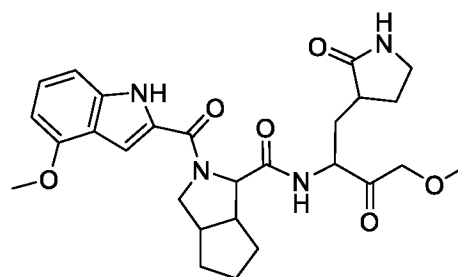
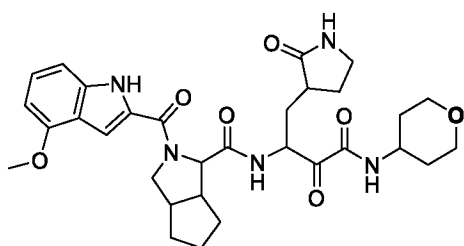
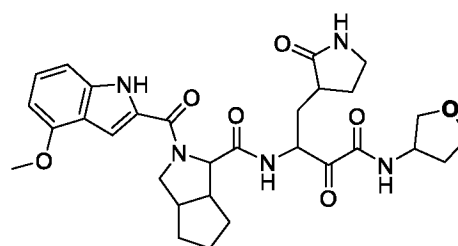
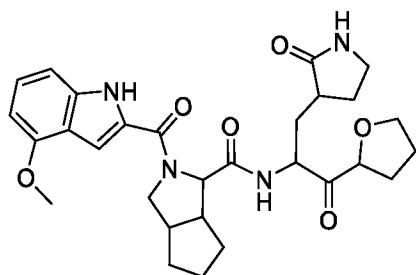
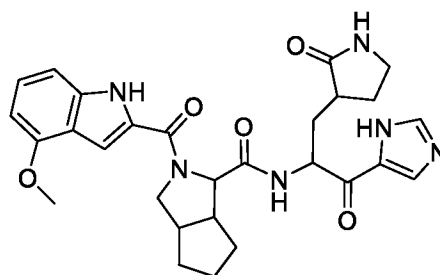
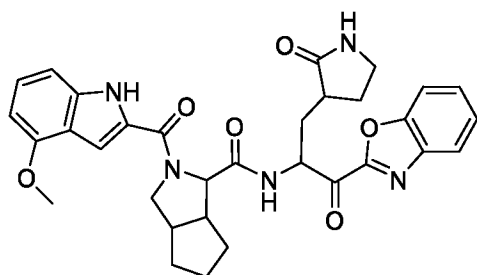
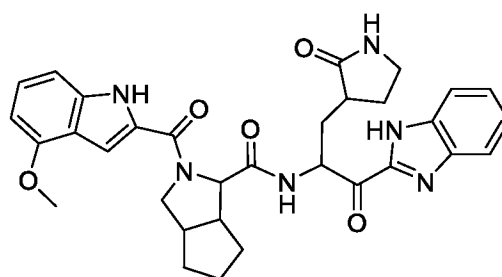
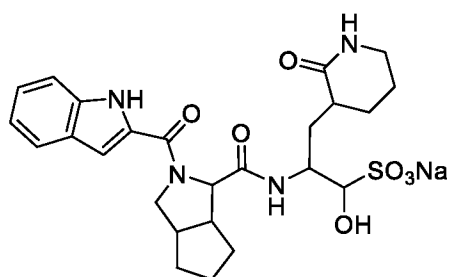


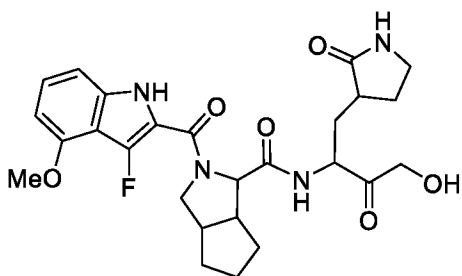
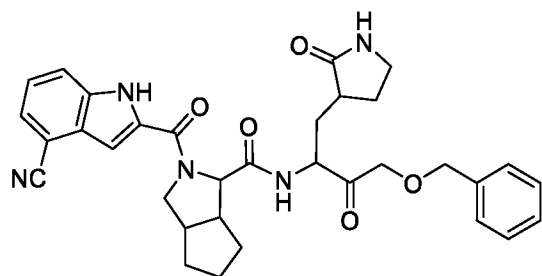
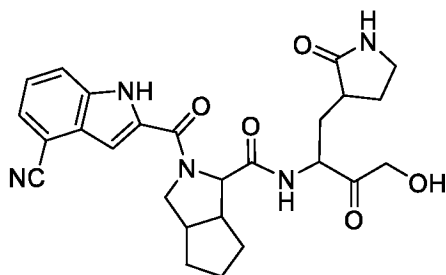
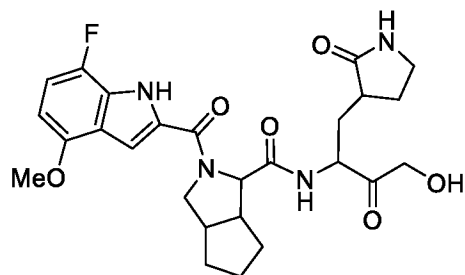
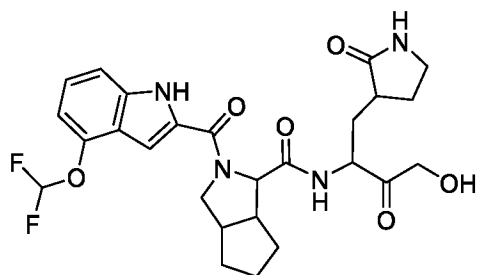
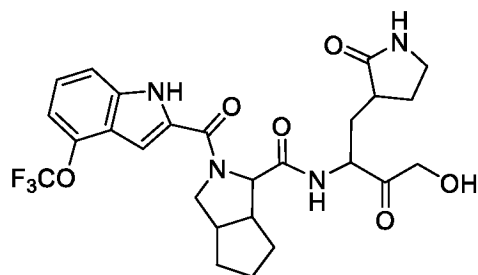
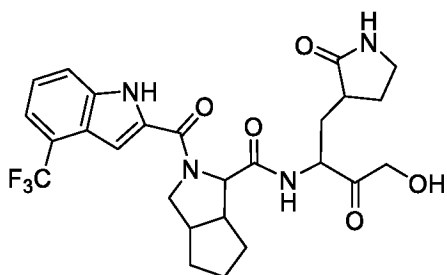
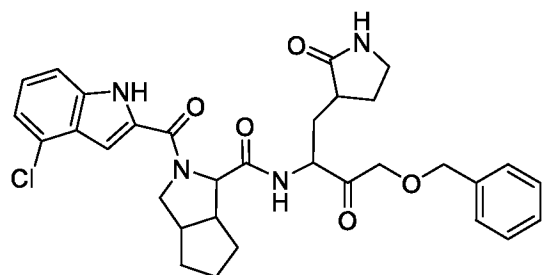
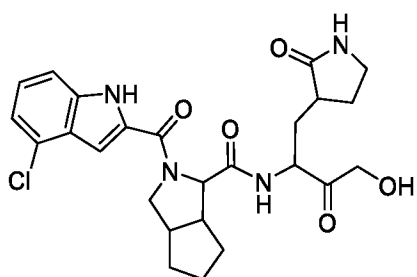
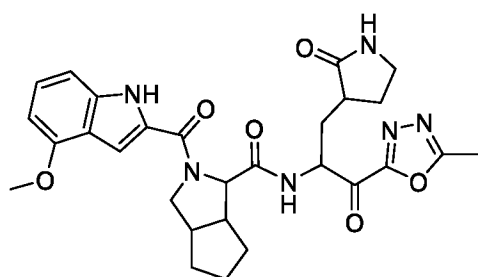
5

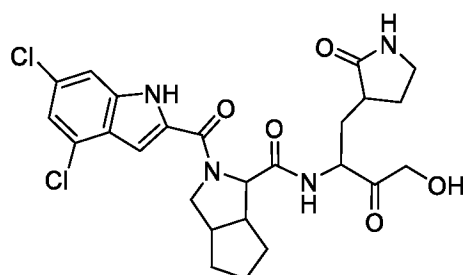
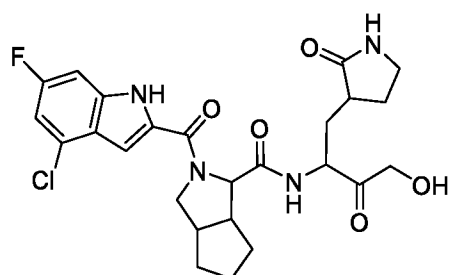
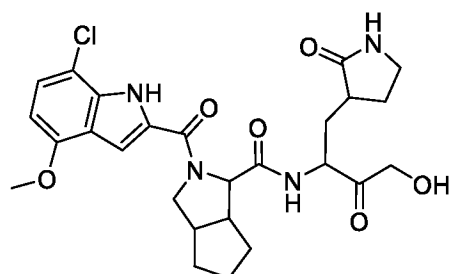
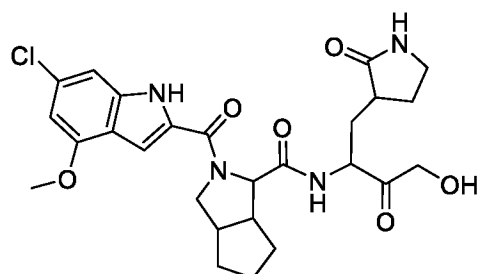
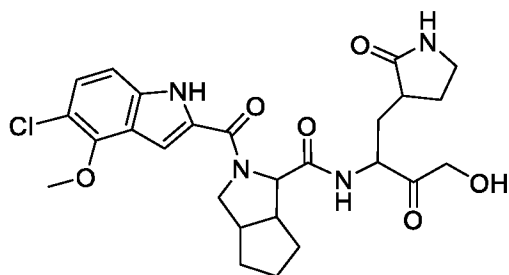
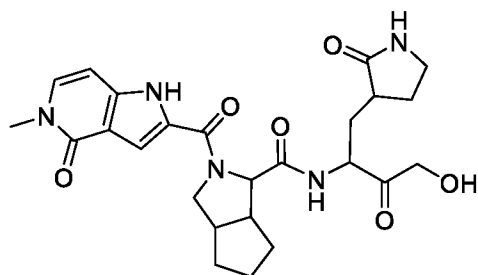
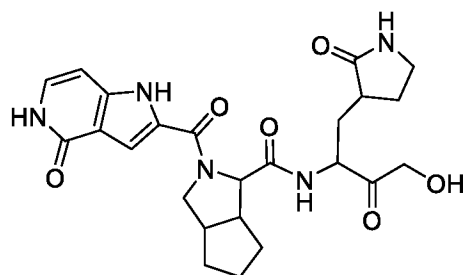
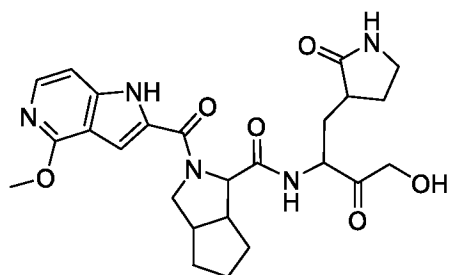
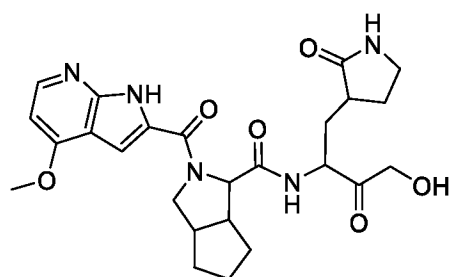
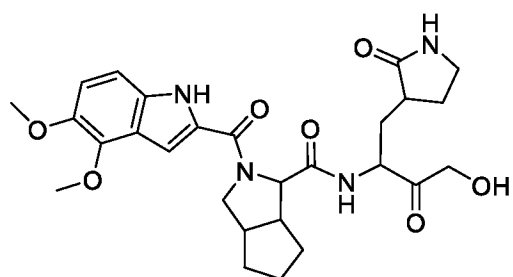


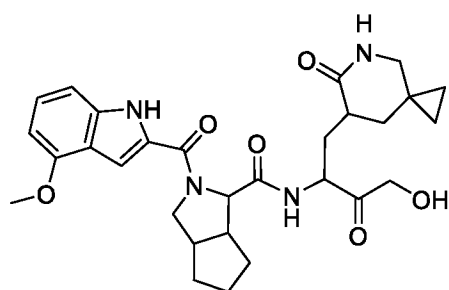
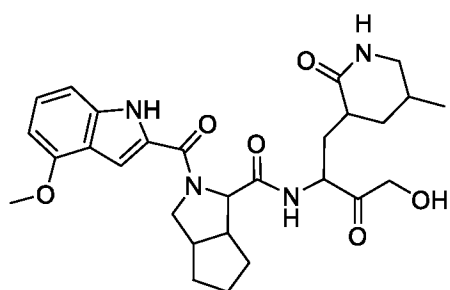
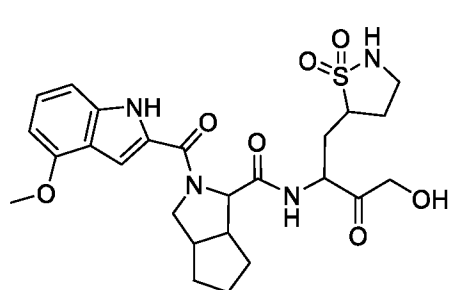
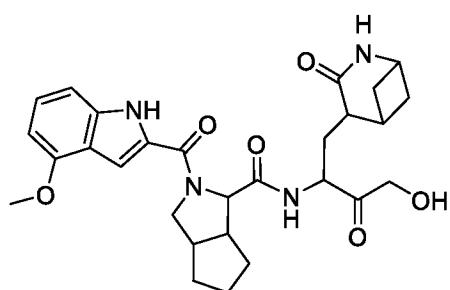
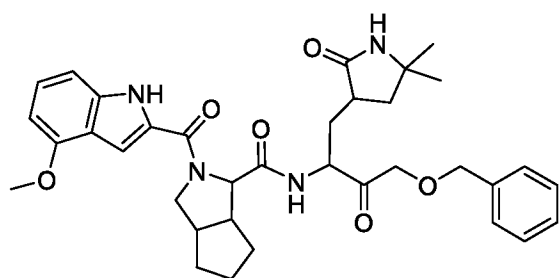
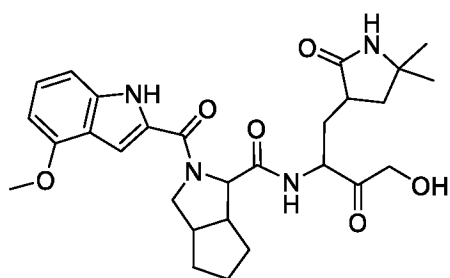
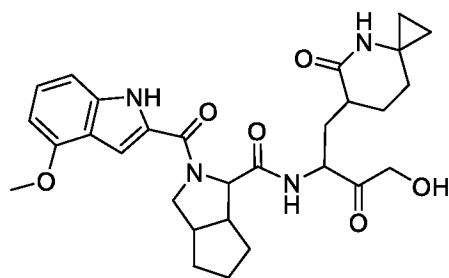
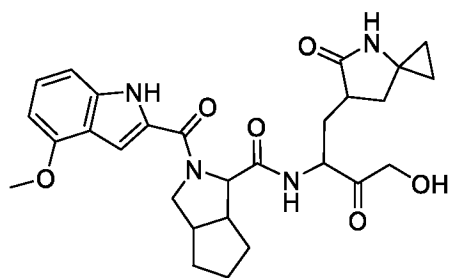
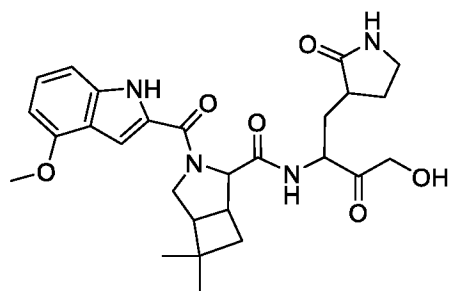
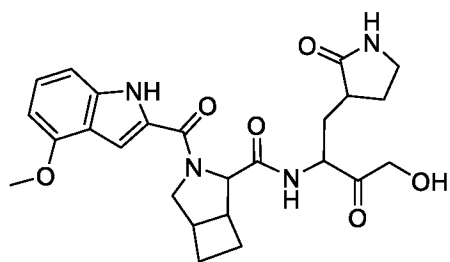


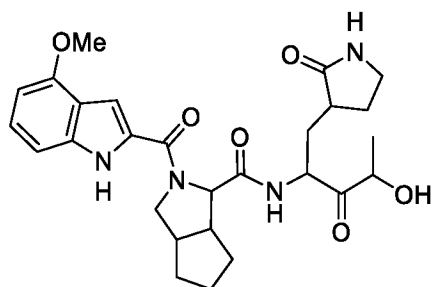
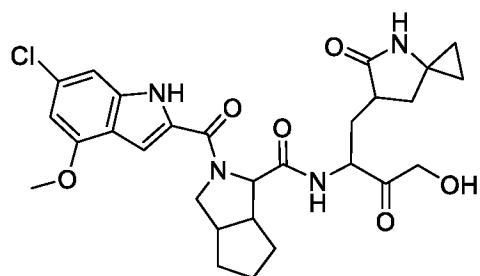
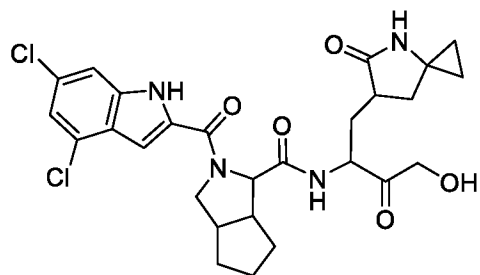
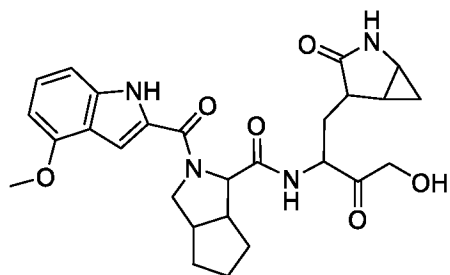
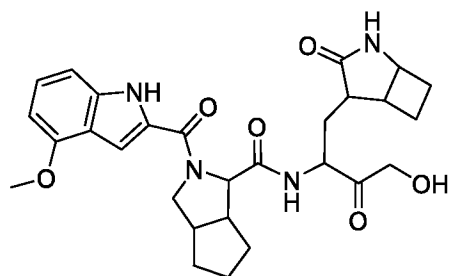
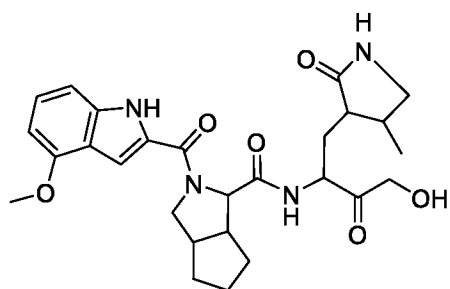
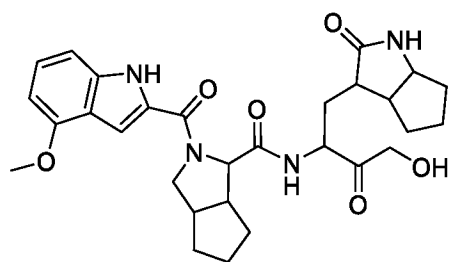
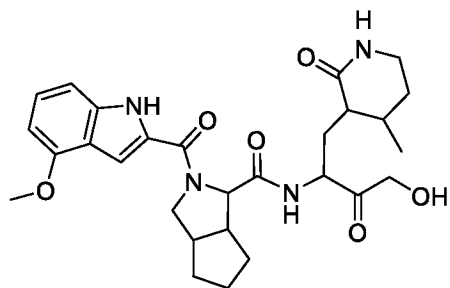
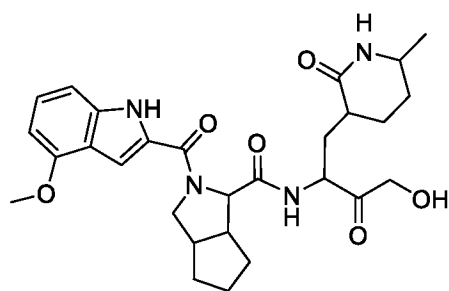
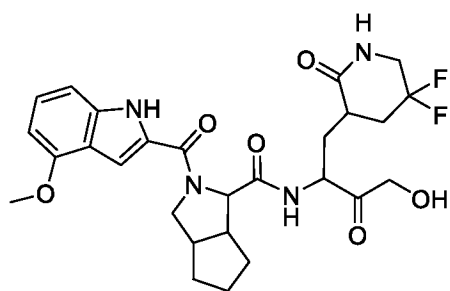


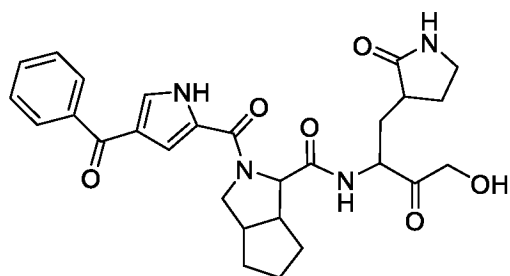
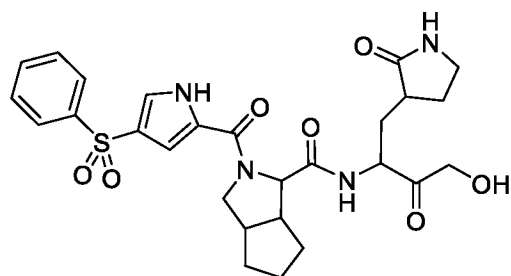
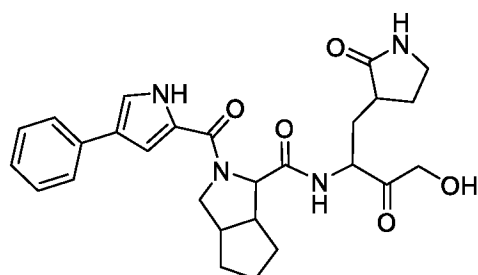
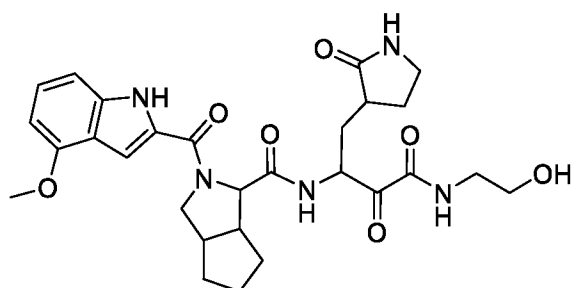
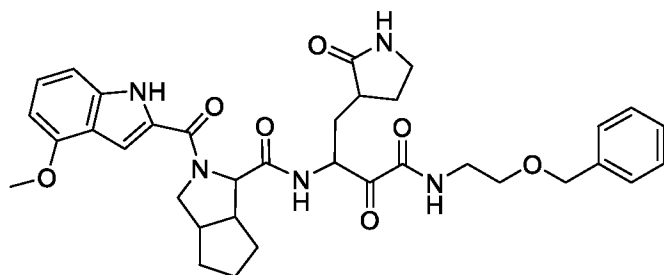
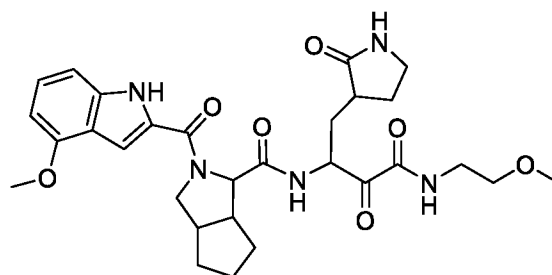
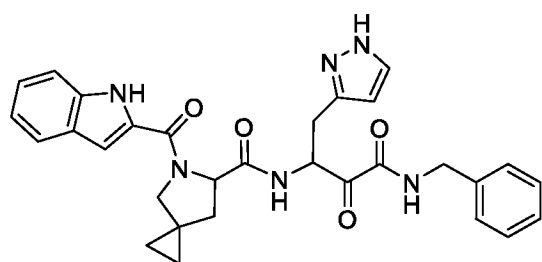
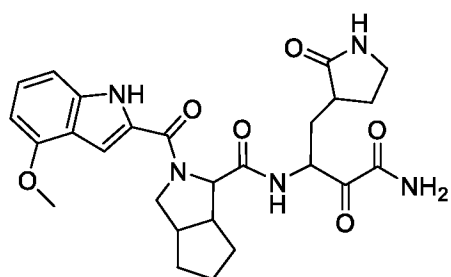
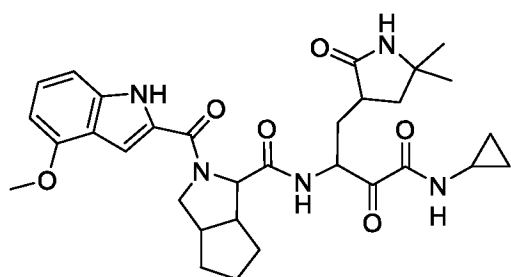


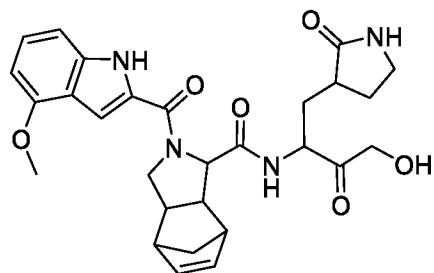
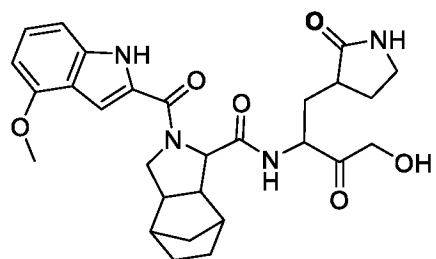
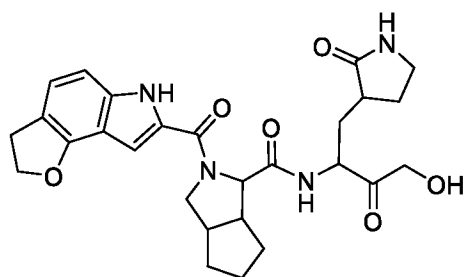
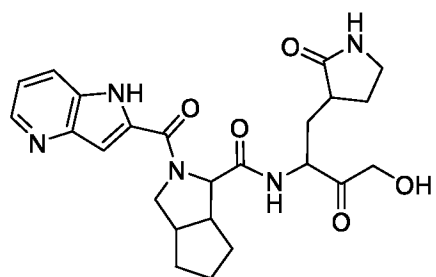
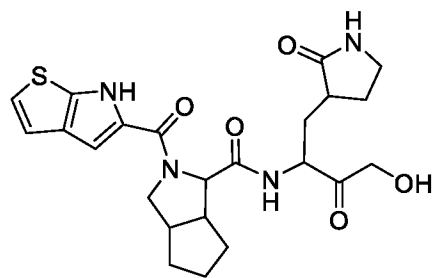
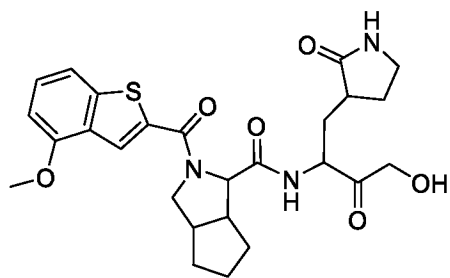
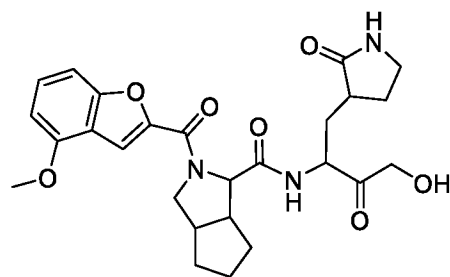
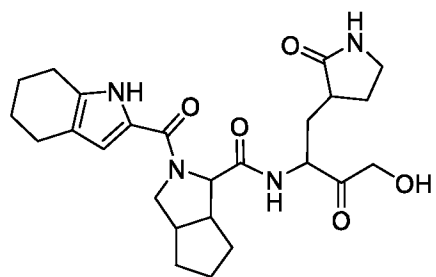
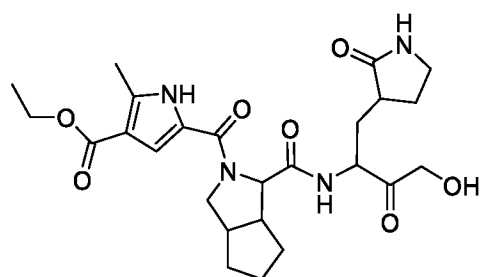
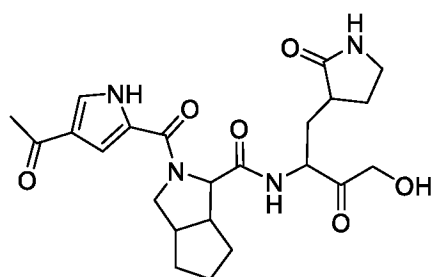


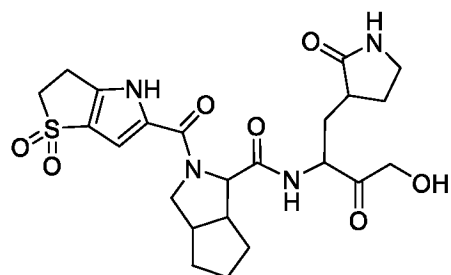
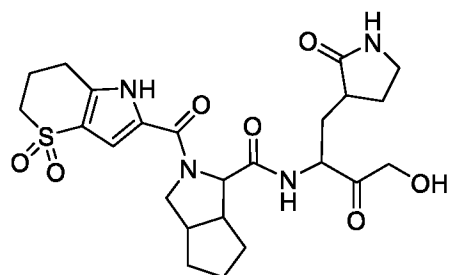
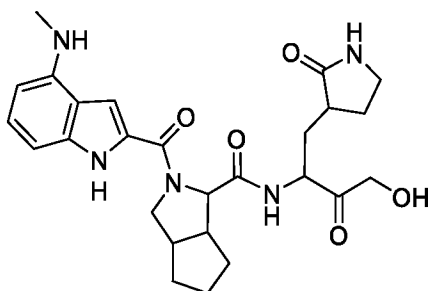
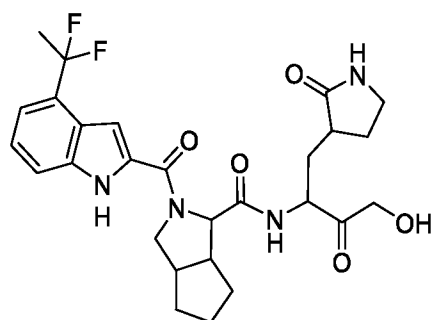
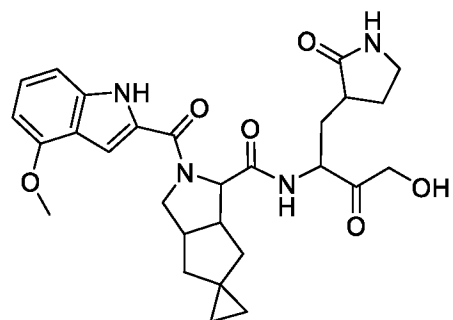
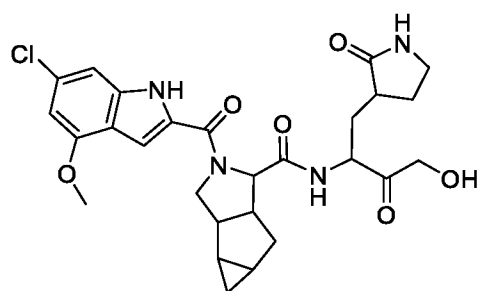
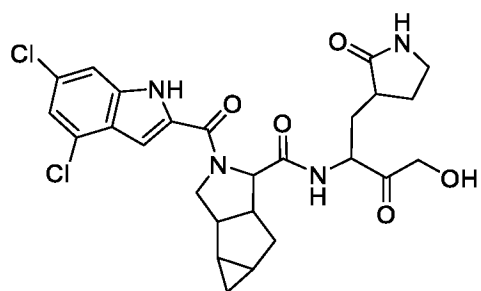
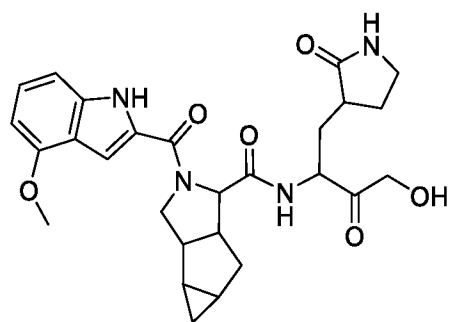
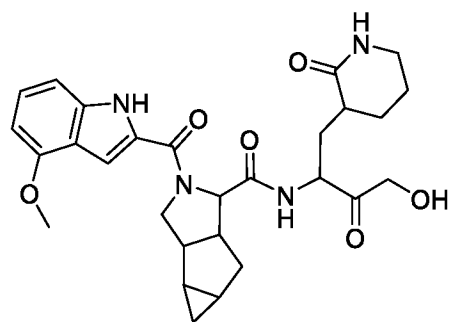
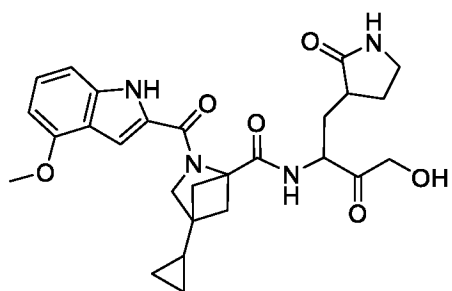


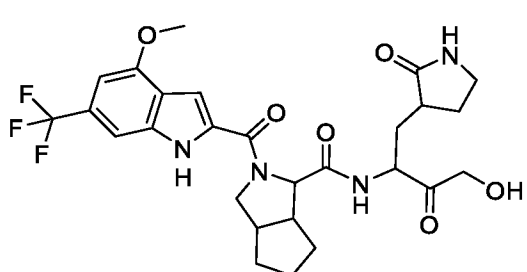
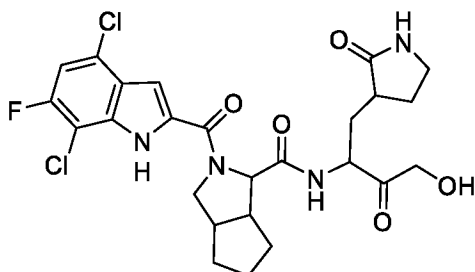
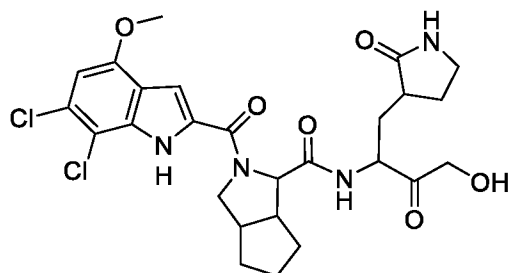
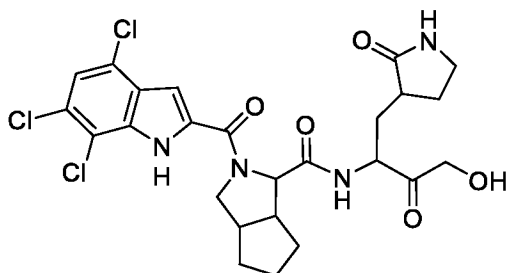
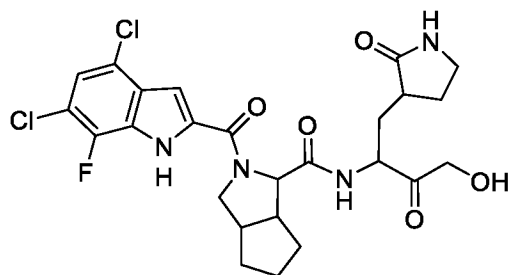
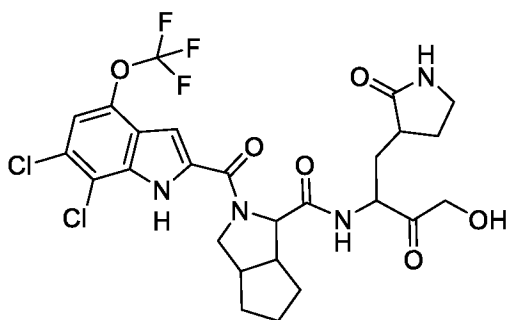
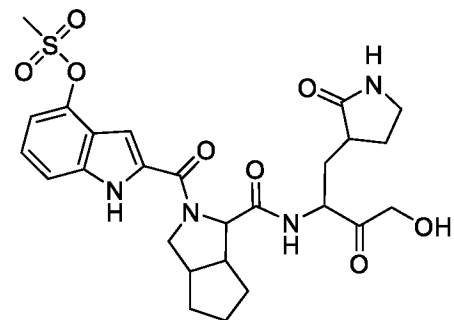
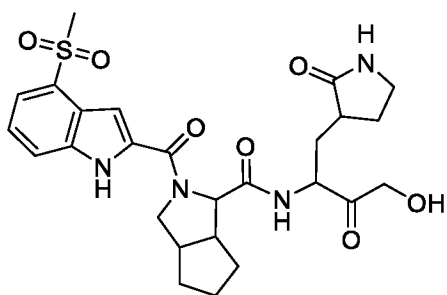
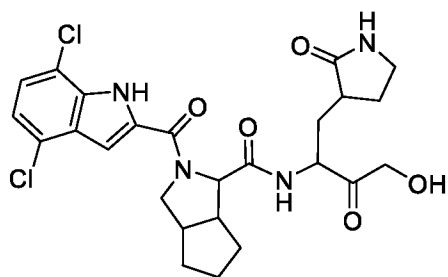
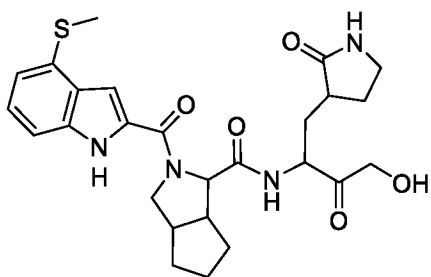


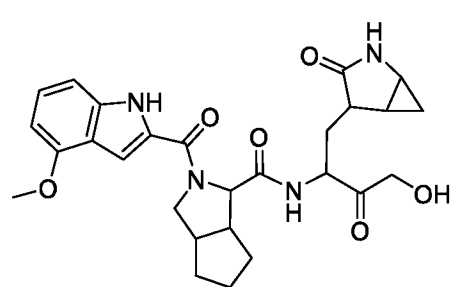
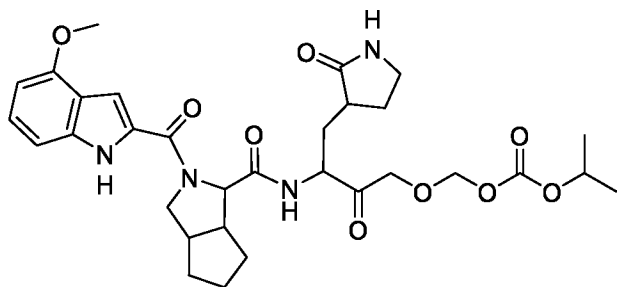
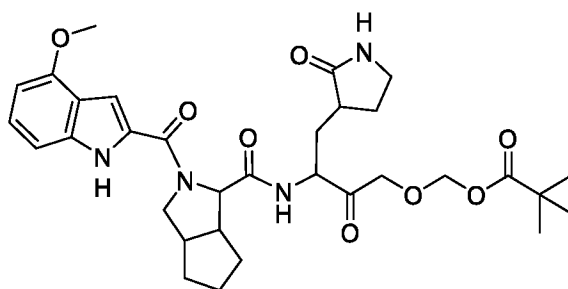
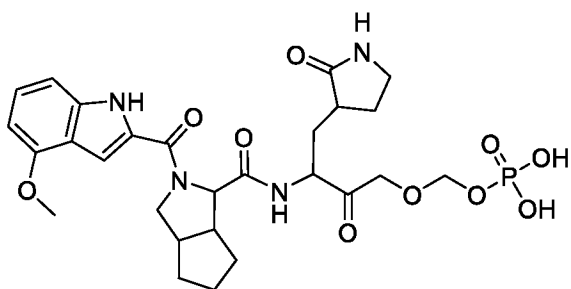
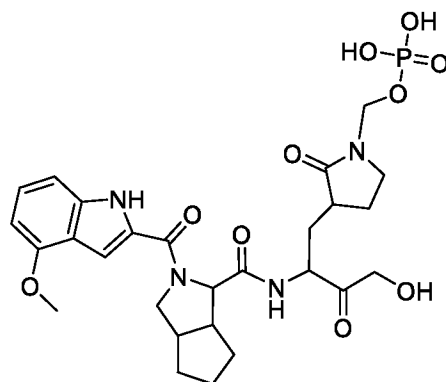
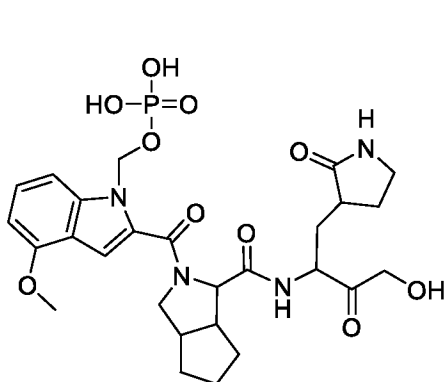
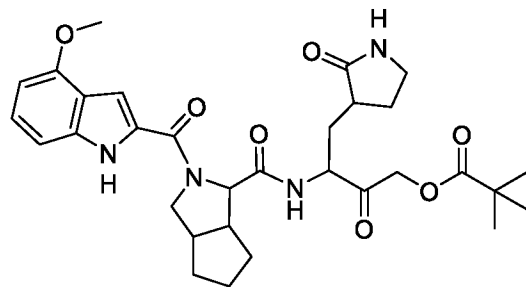
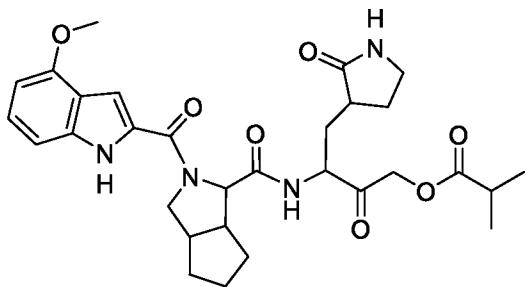
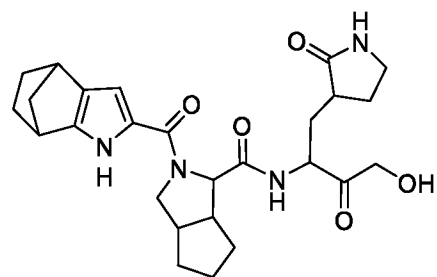
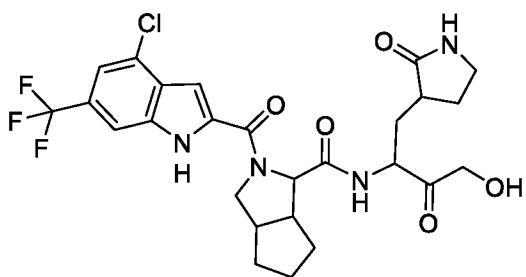


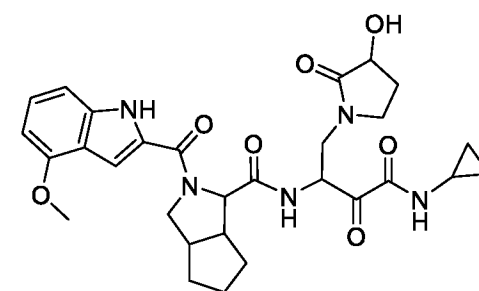
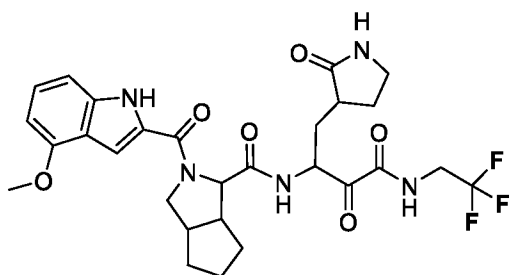
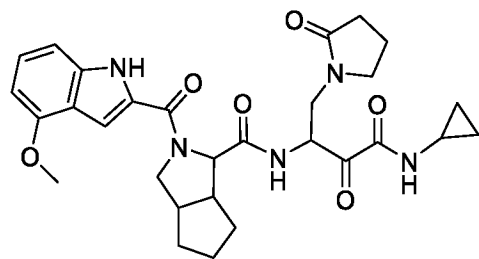
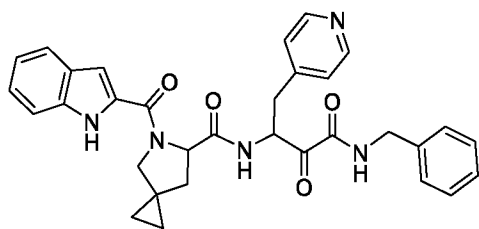
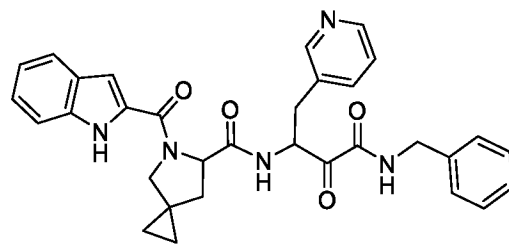
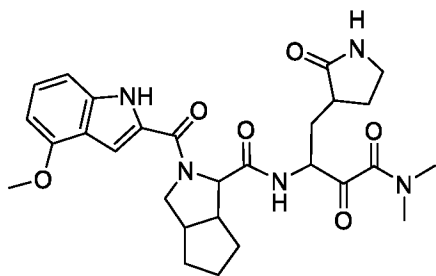
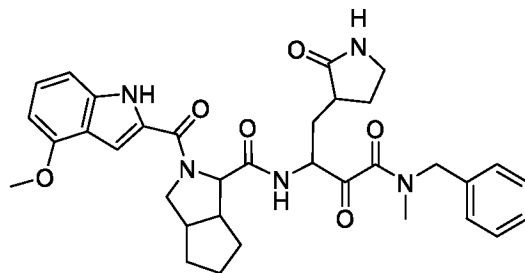
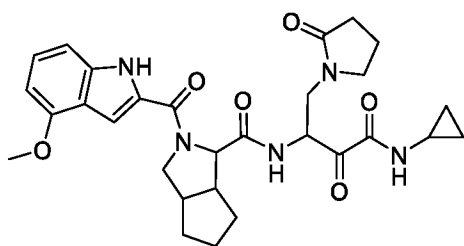
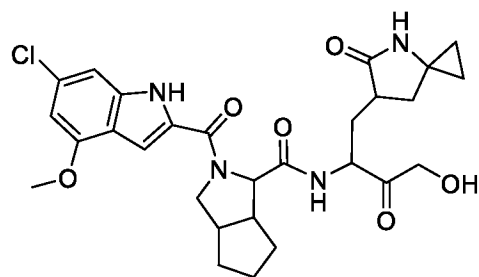
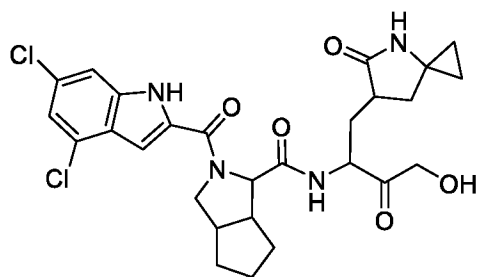


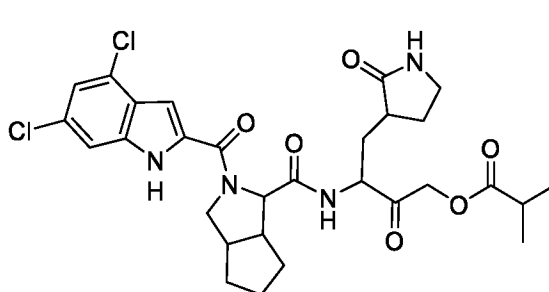
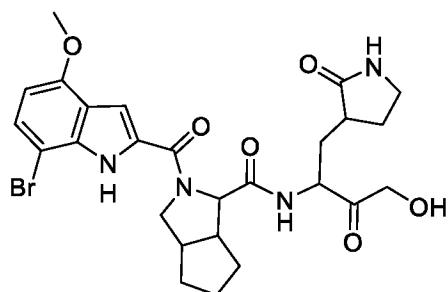
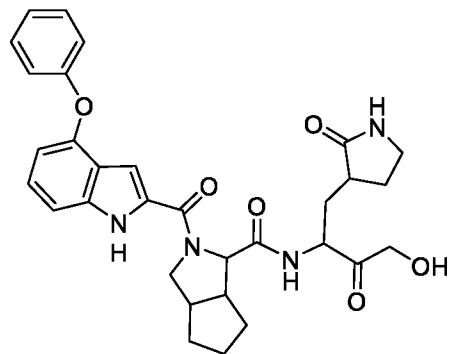
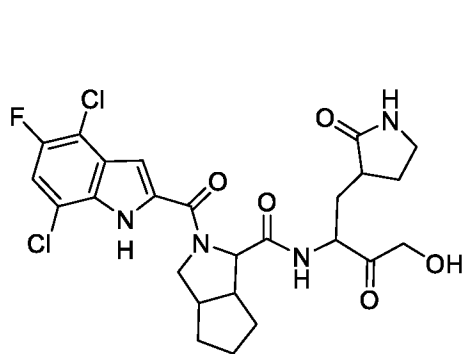
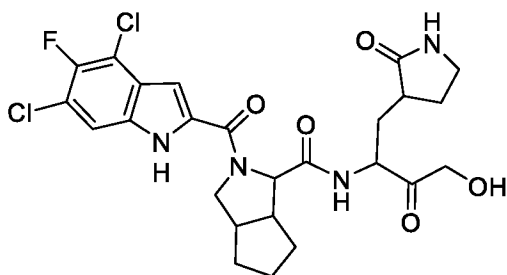
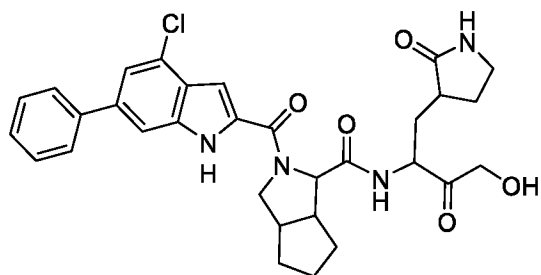
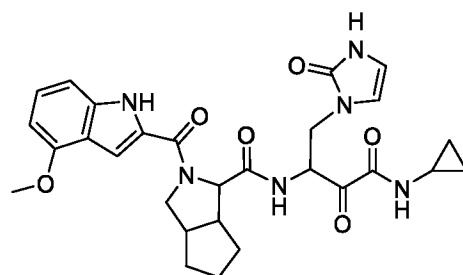
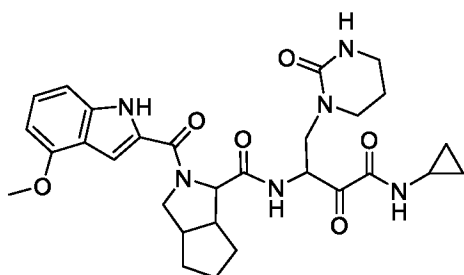
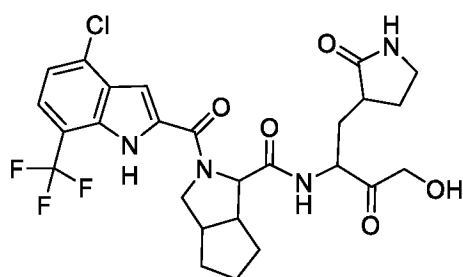
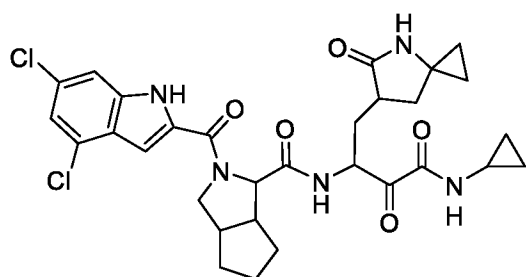


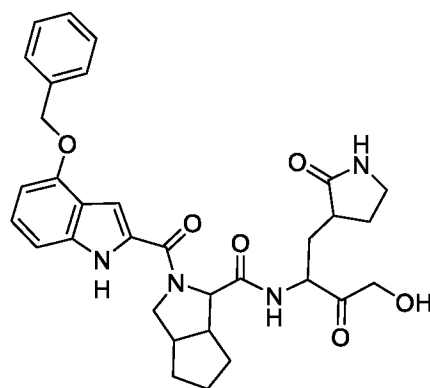
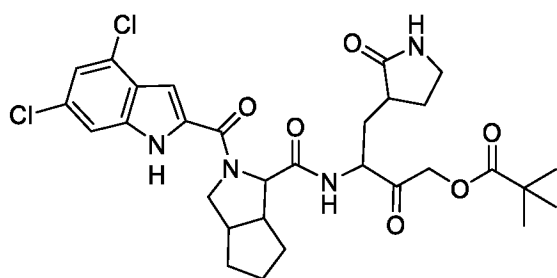
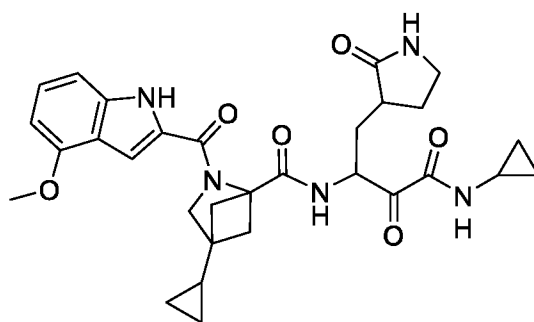
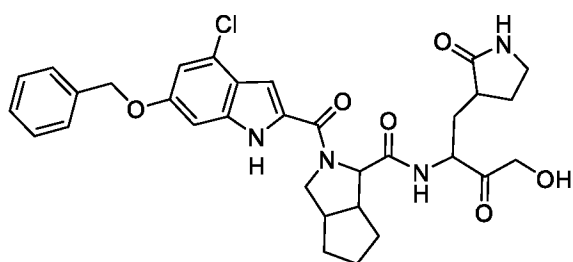
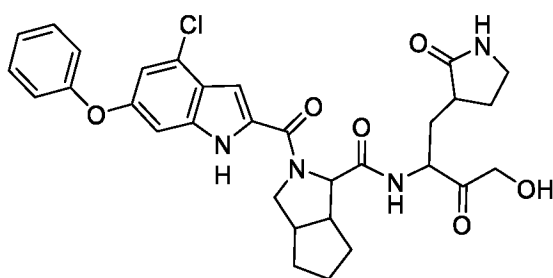
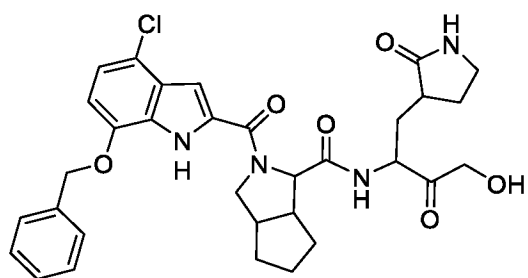
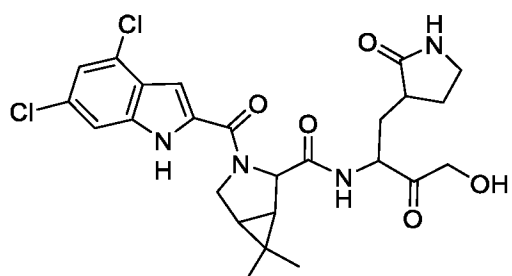
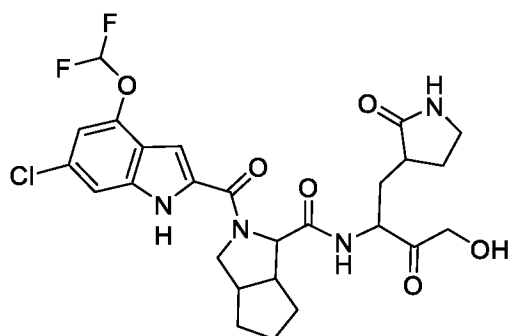


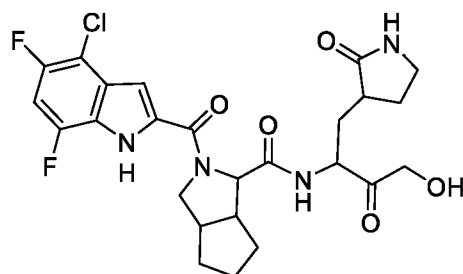
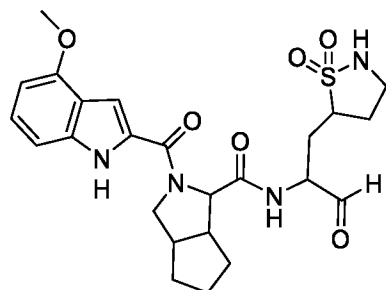
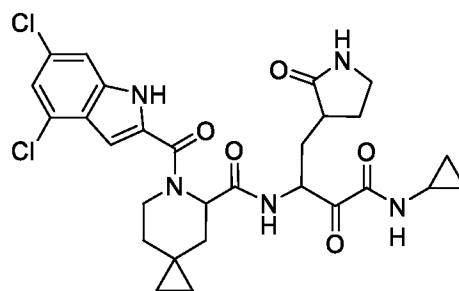
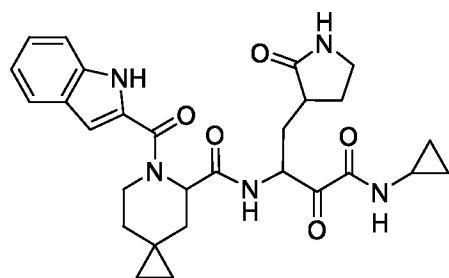
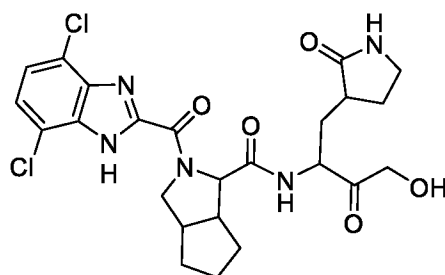
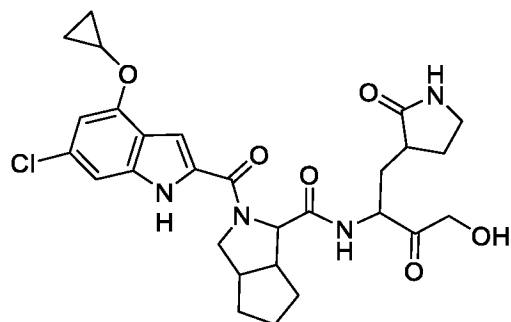
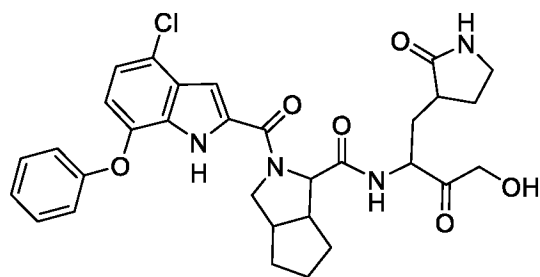
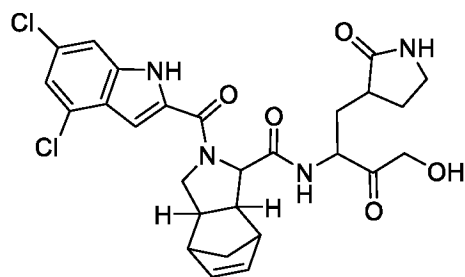
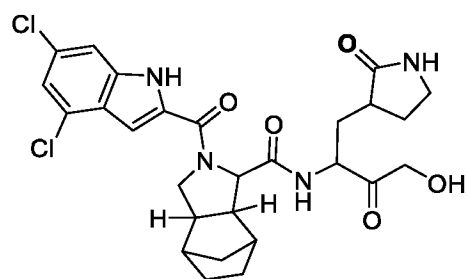
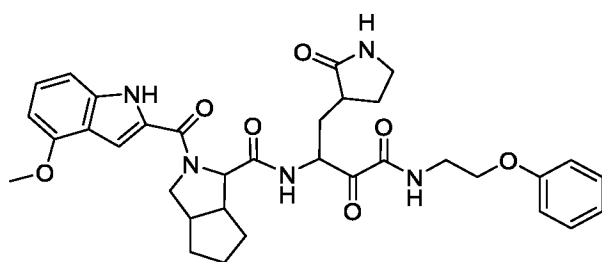


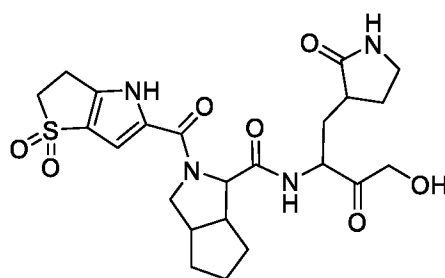
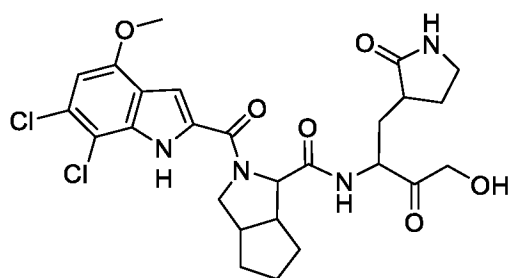
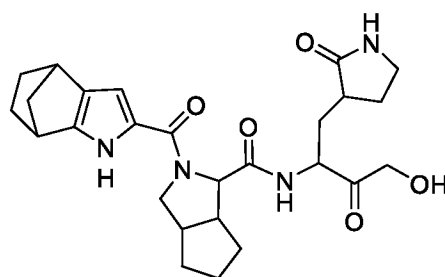
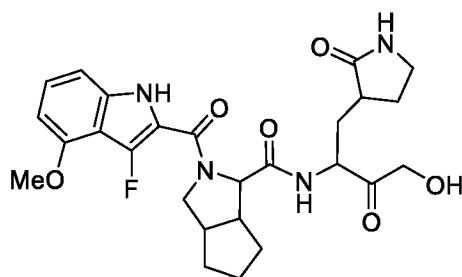
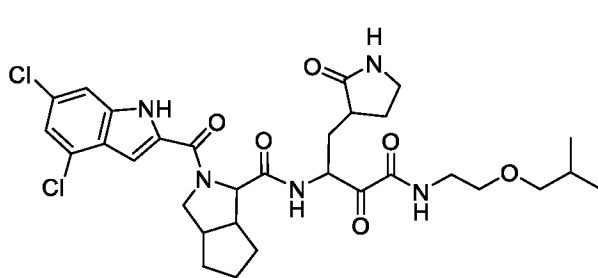
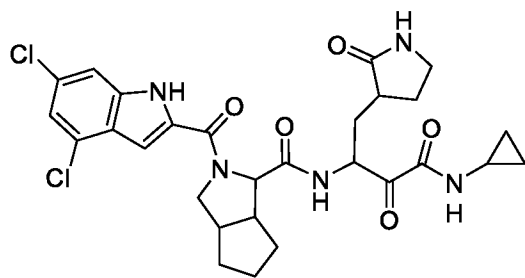
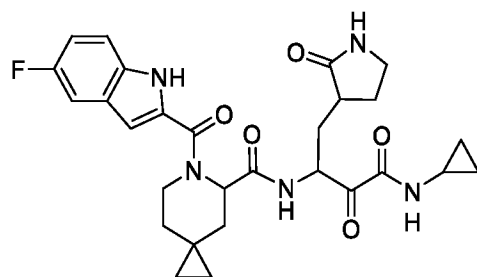
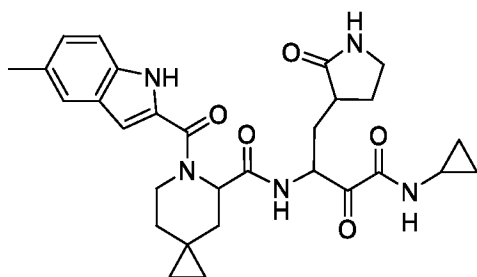
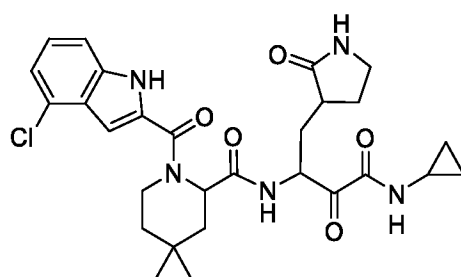
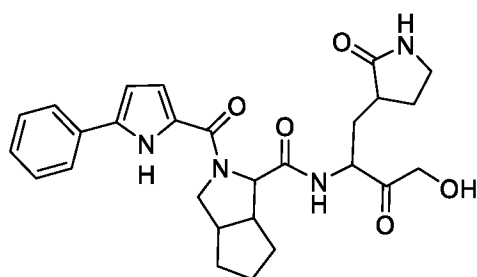


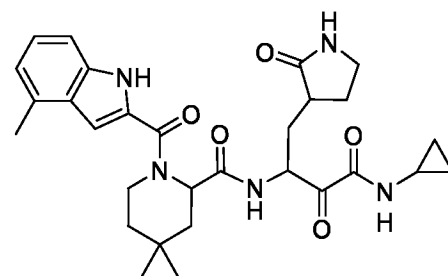
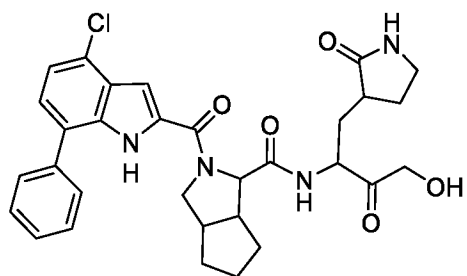
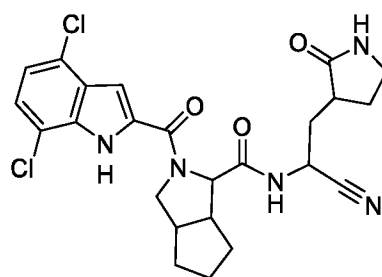
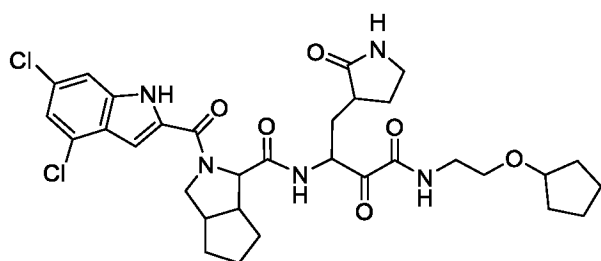
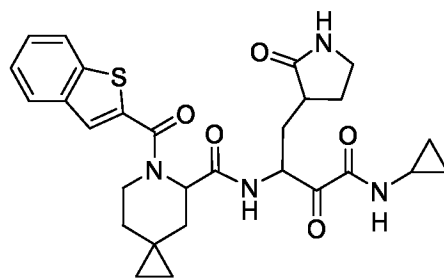
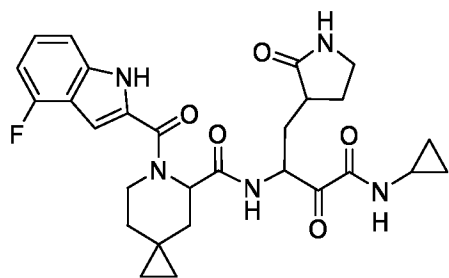
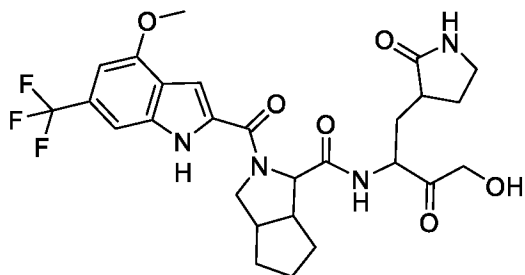
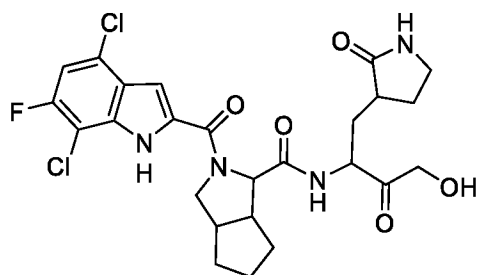
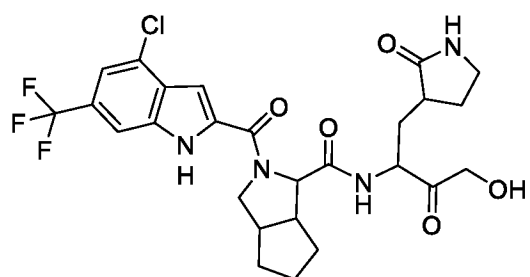
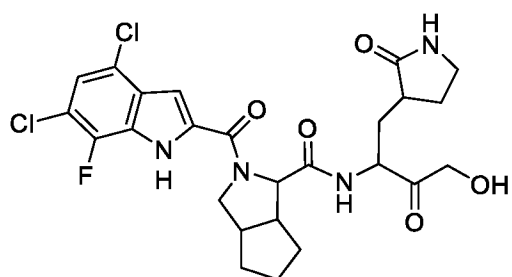


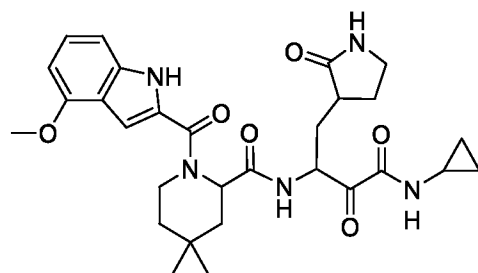
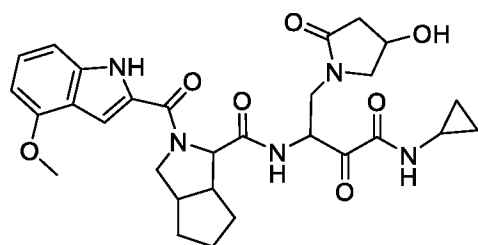
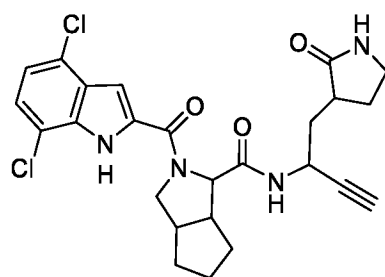
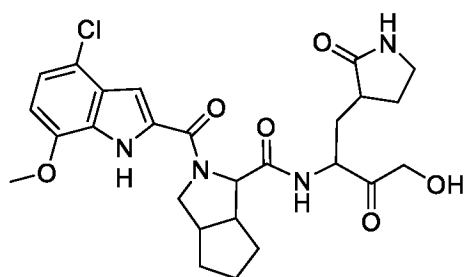
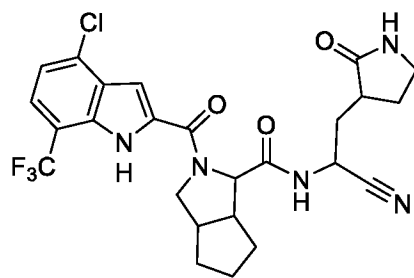
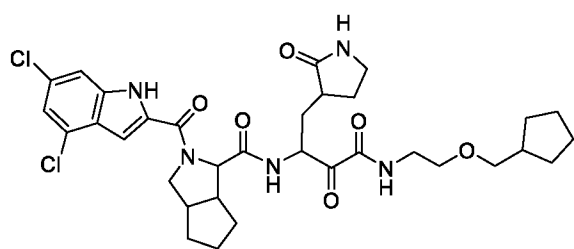
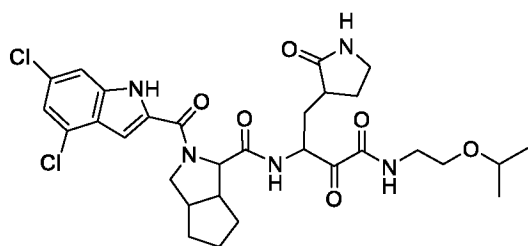
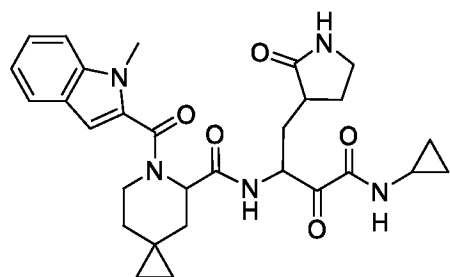
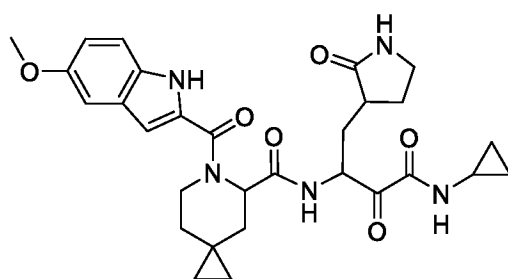
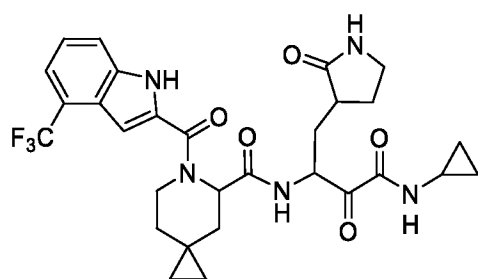


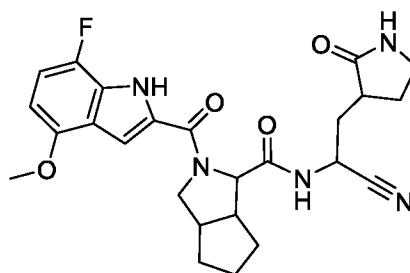
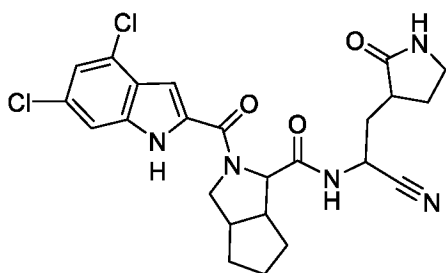
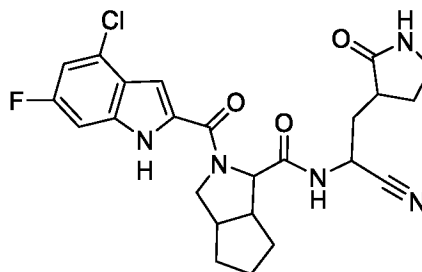
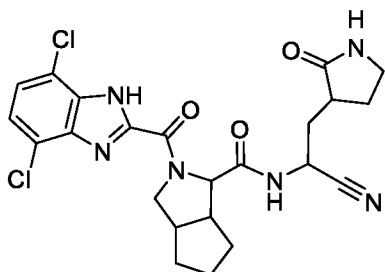
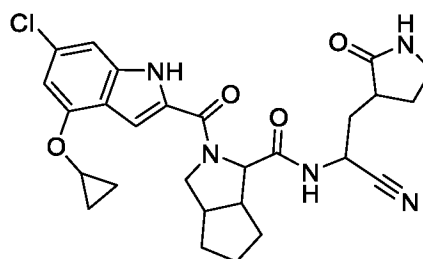
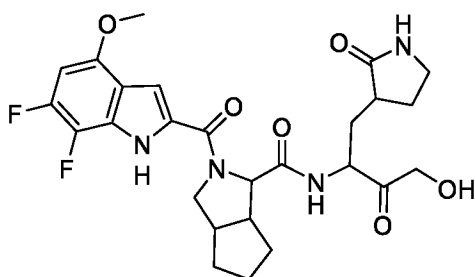
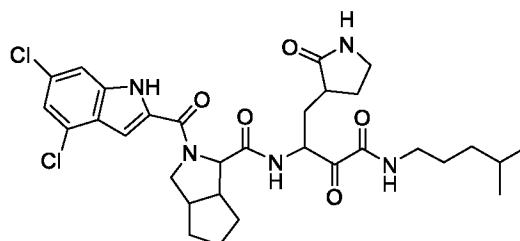
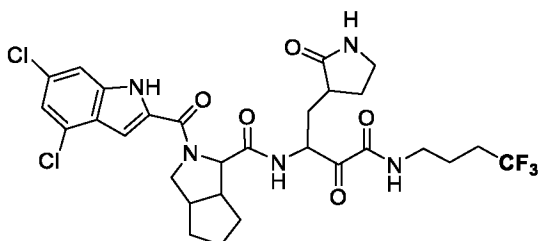
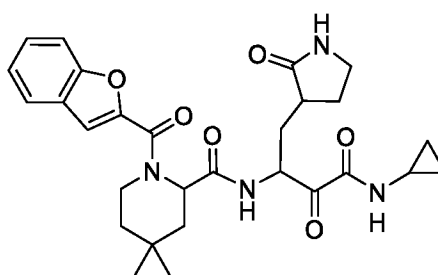
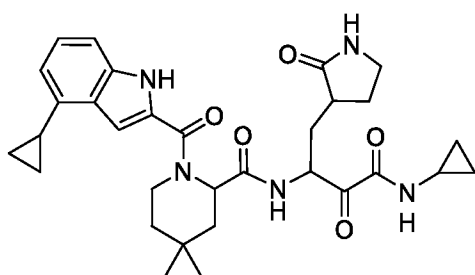


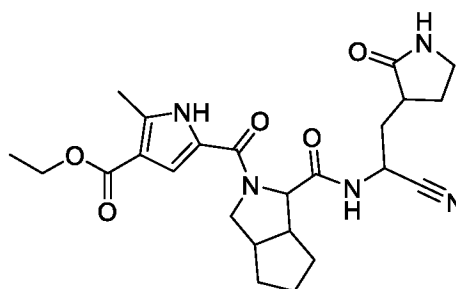
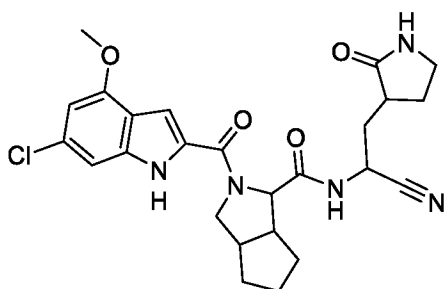
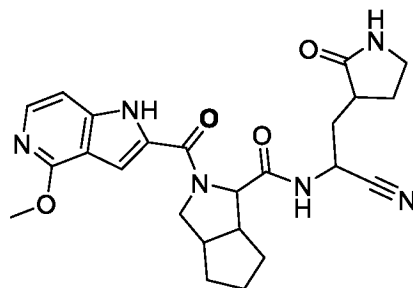
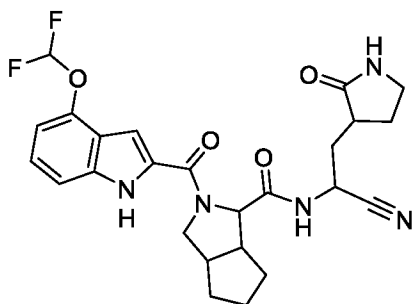












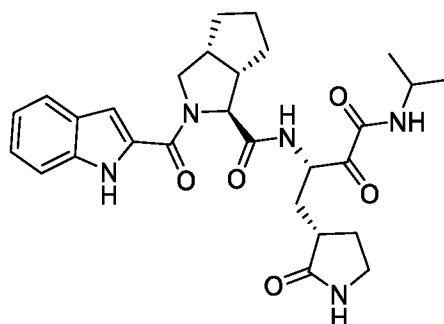
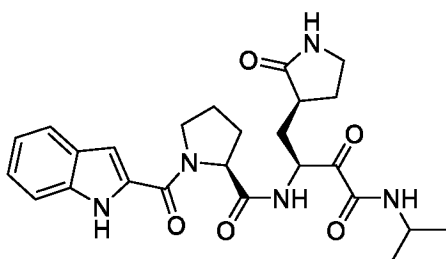
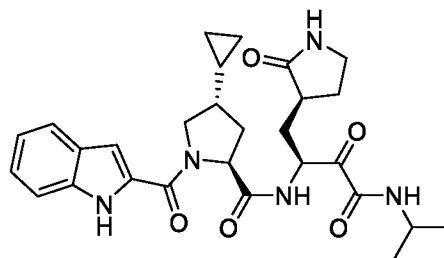
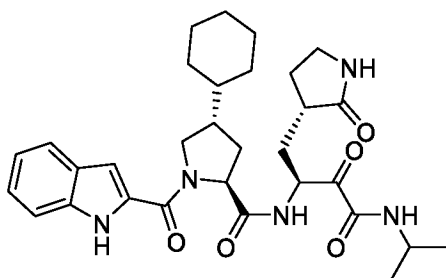
и

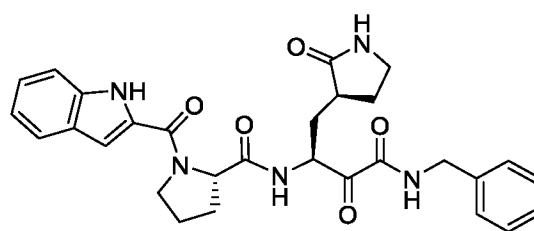
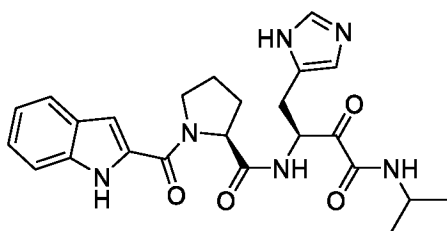
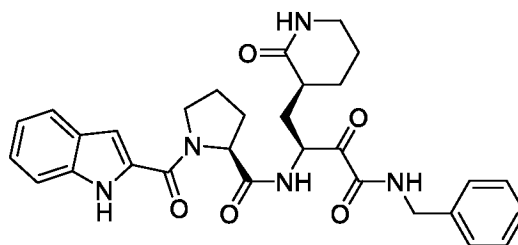
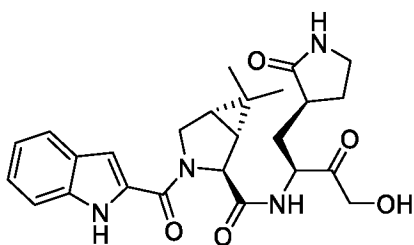
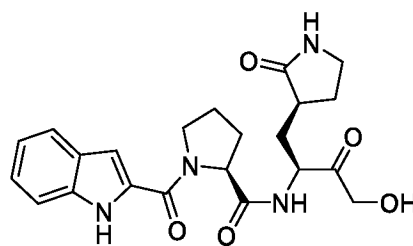
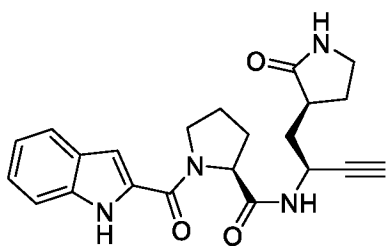
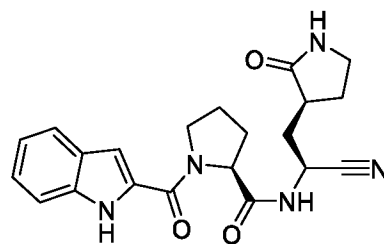
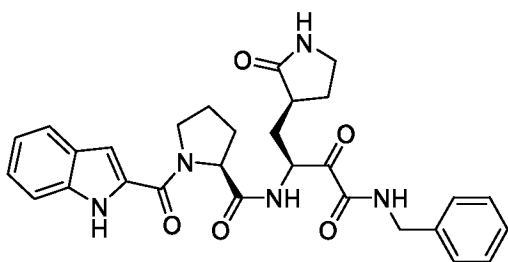
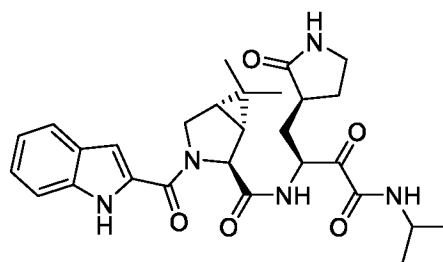
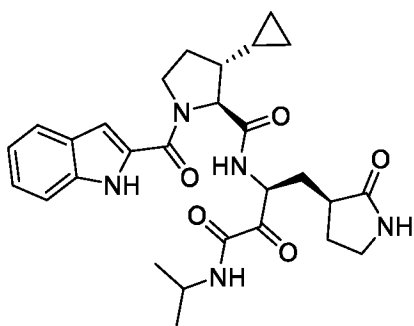
или

фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных.

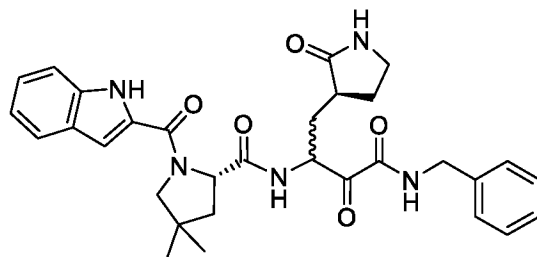
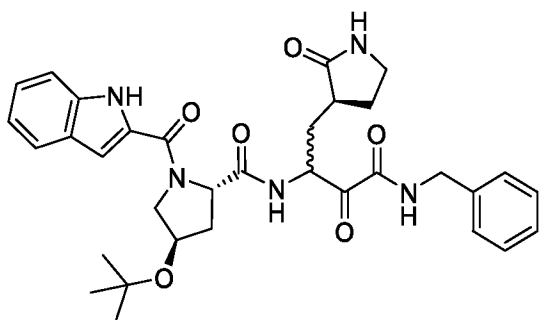
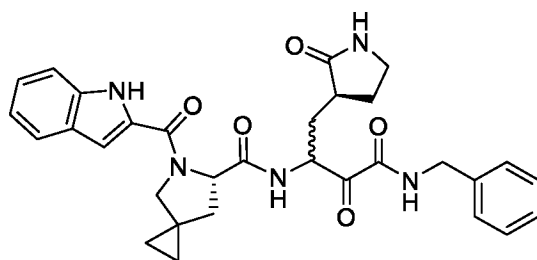
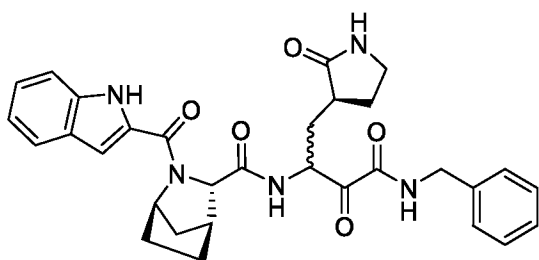
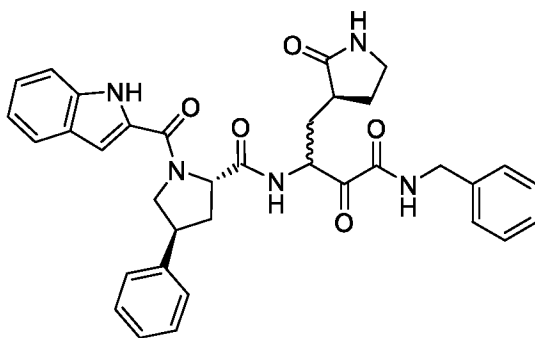
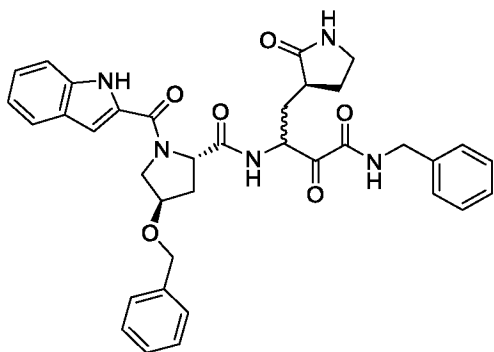
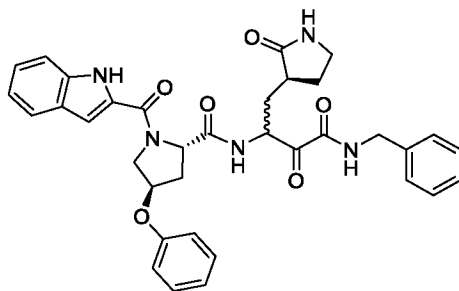
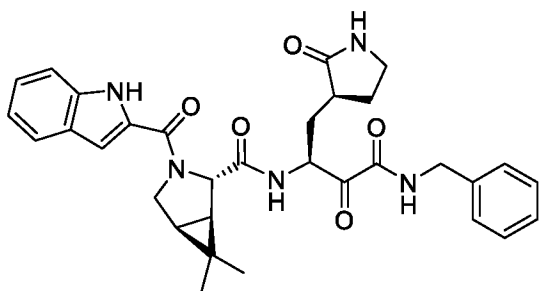
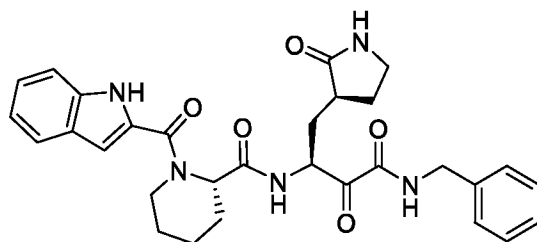
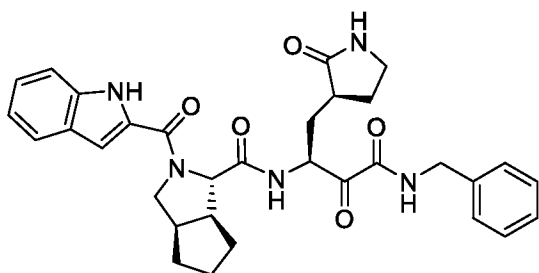
[0116] Дополнительные примеры соединений формулы (I) включают следующие:

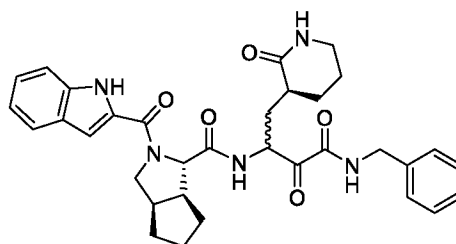
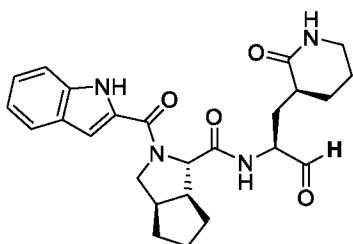
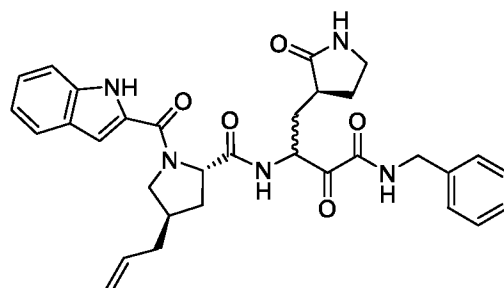
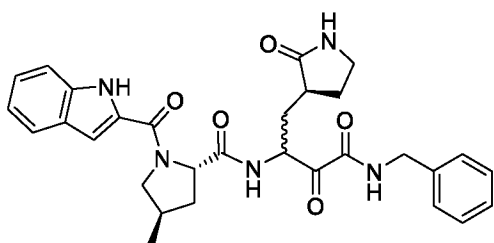
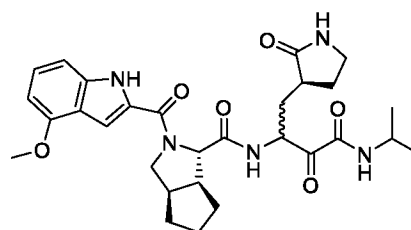
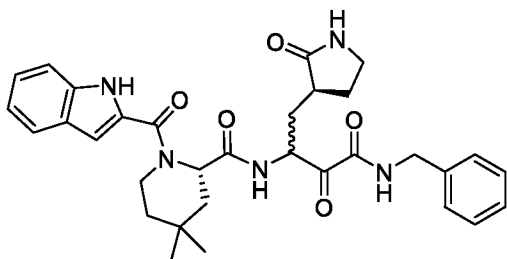
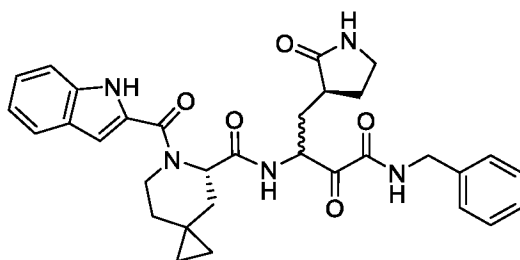
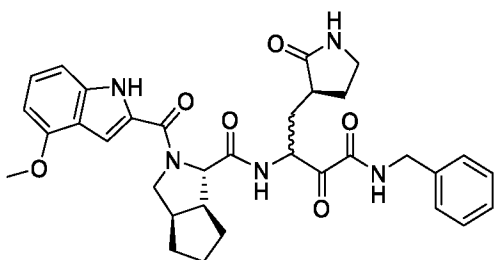
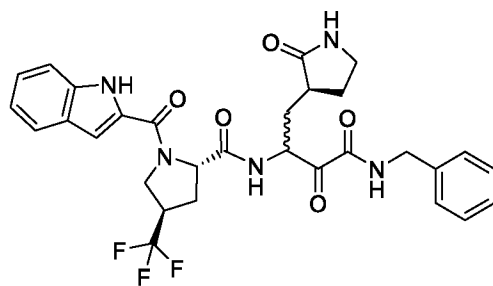
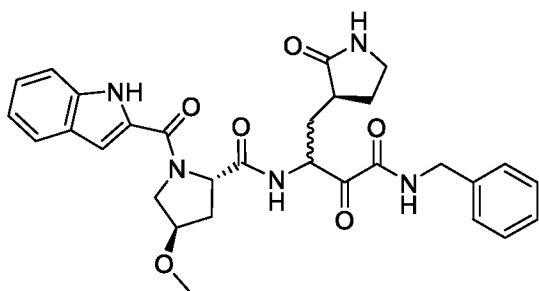
5

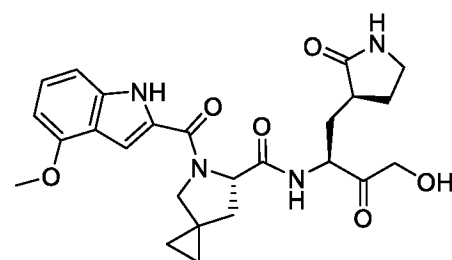
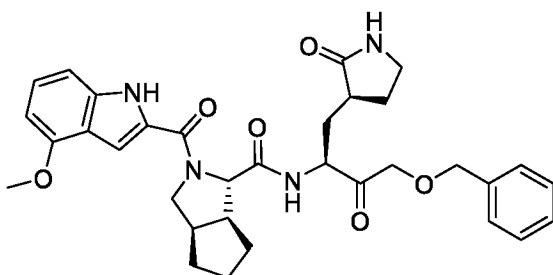
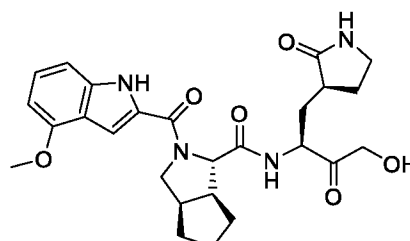
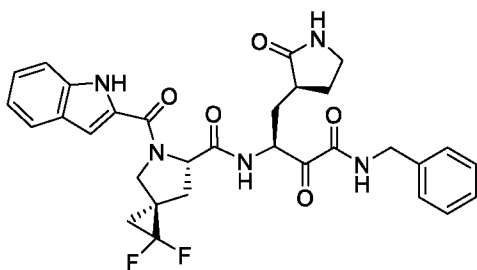
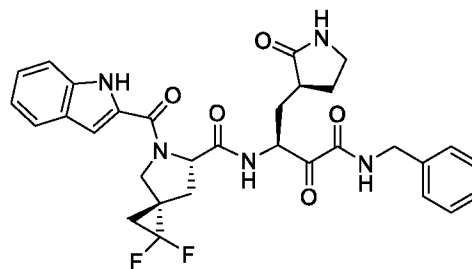
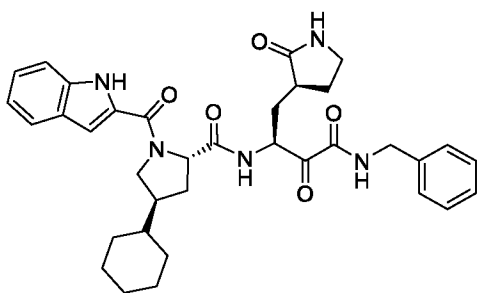
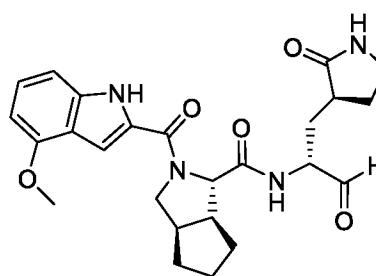
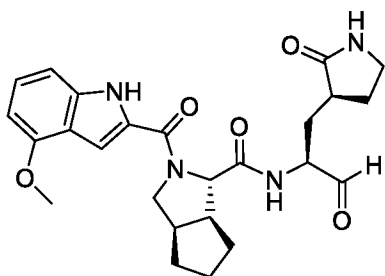
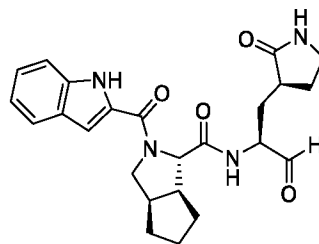
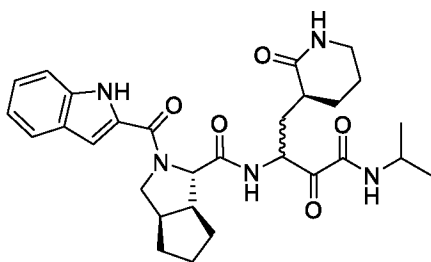




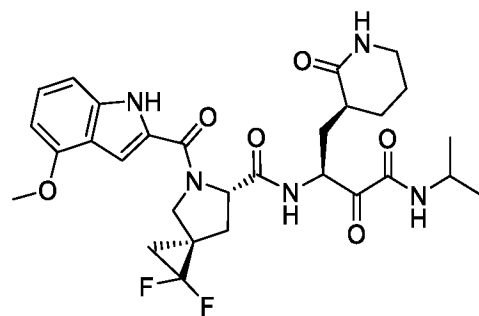
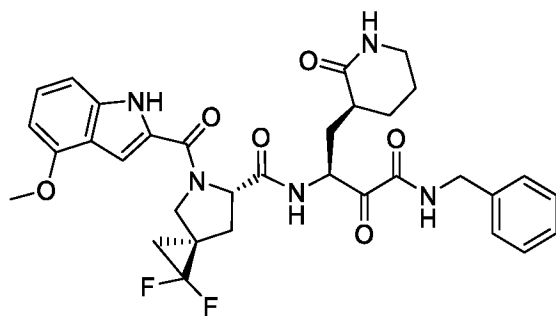
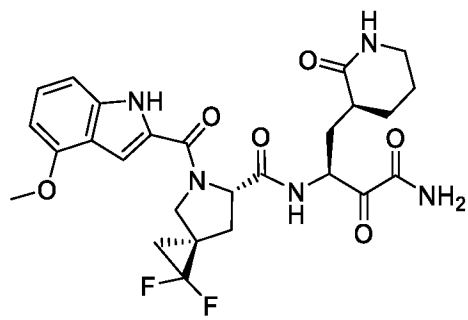
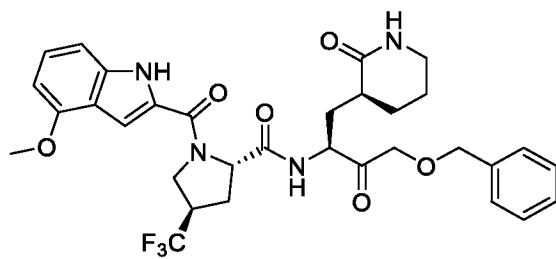
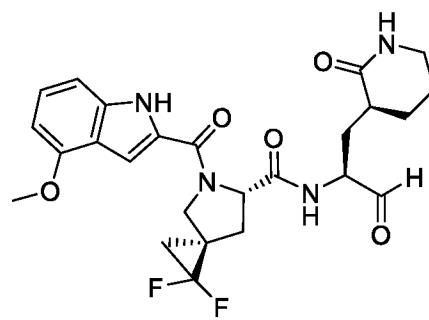
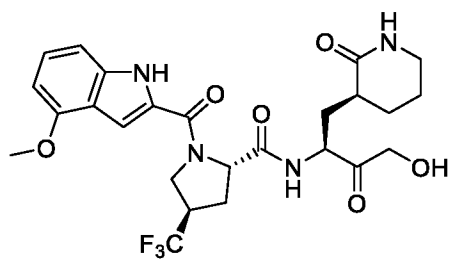
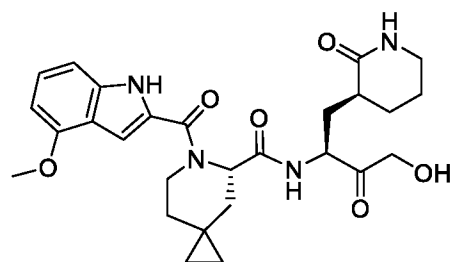
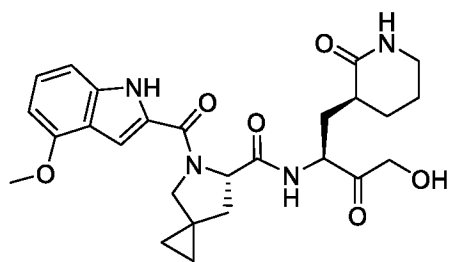
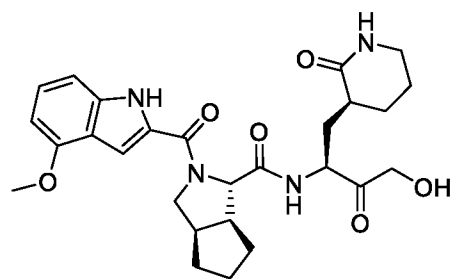
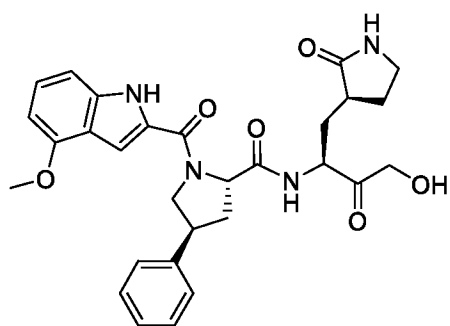
5

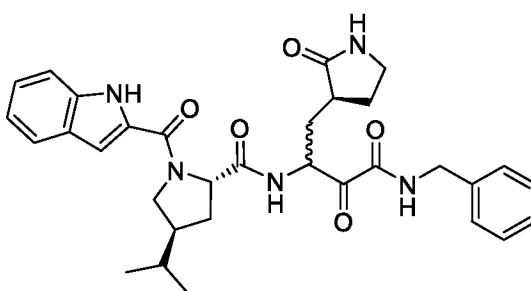
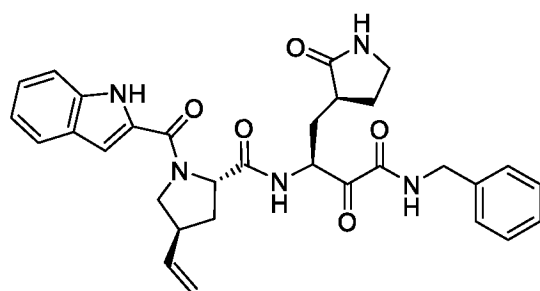
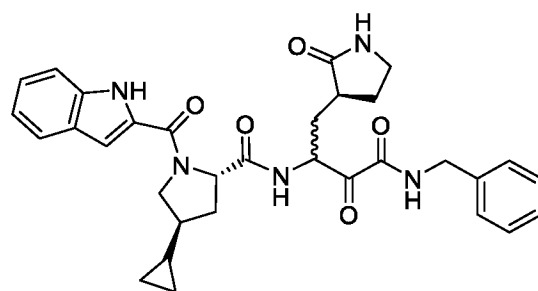
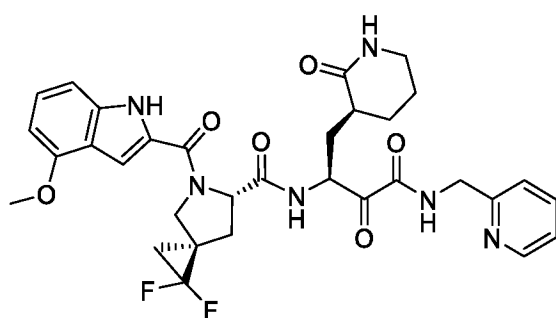
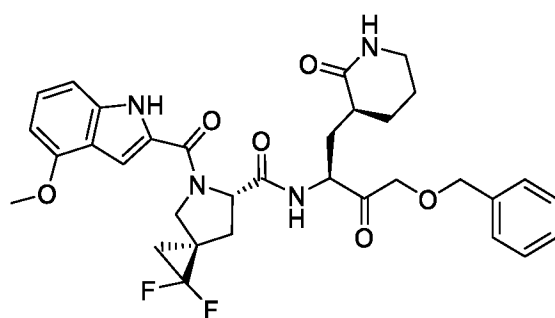
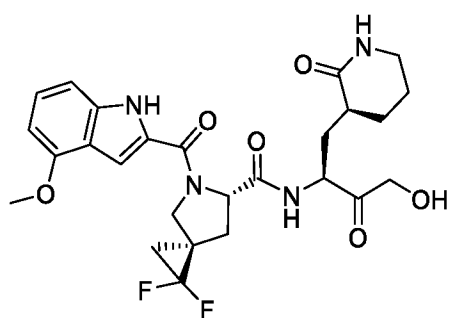
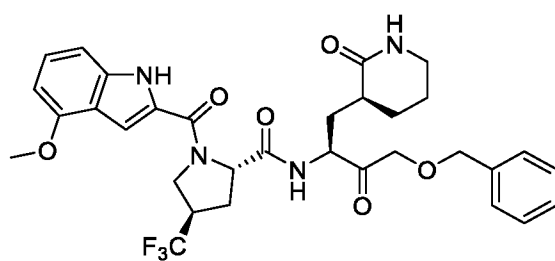
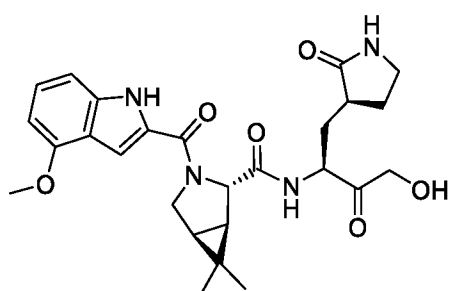
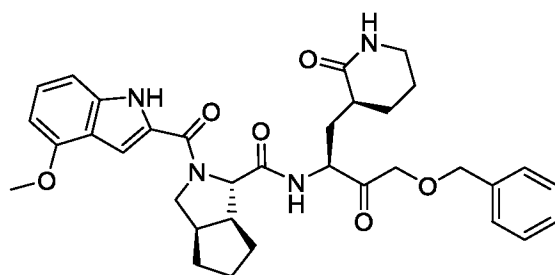
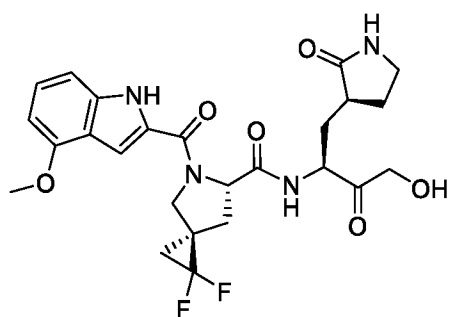


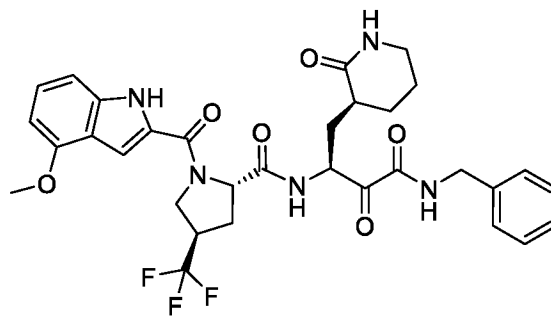
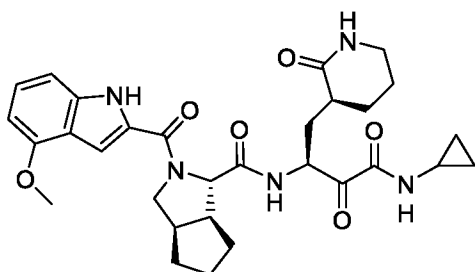
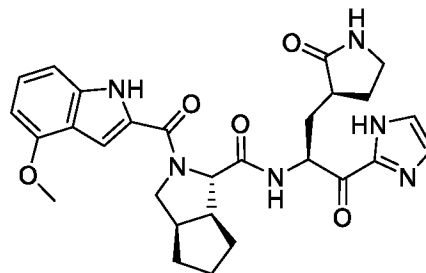
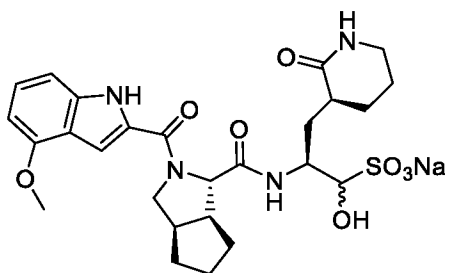
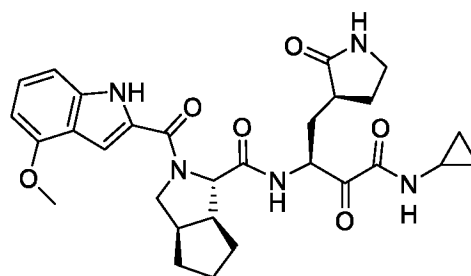
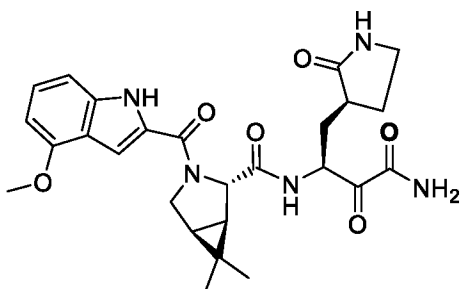
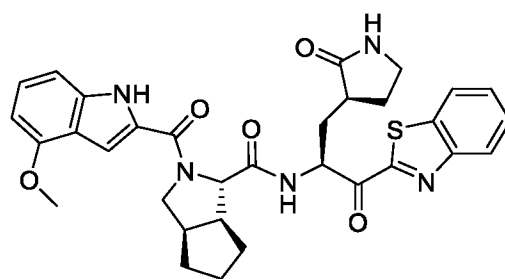
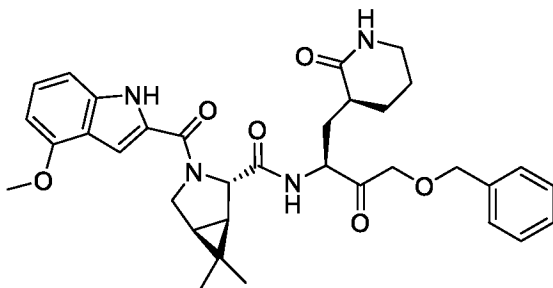
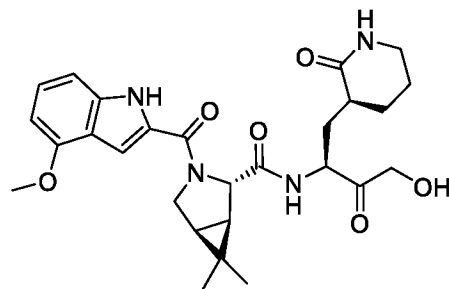
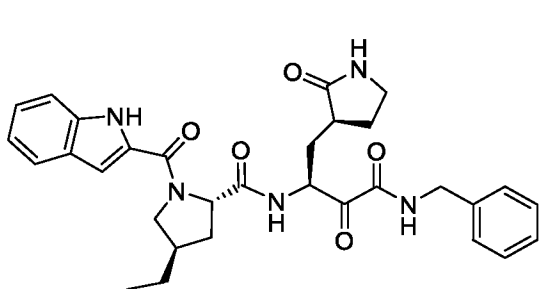


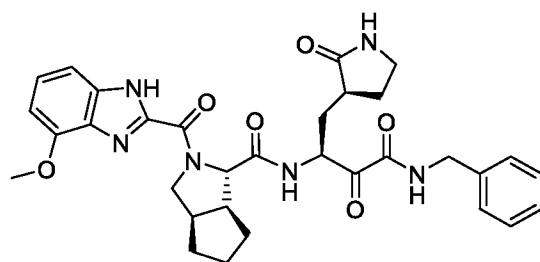
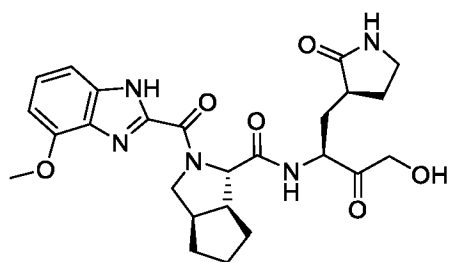
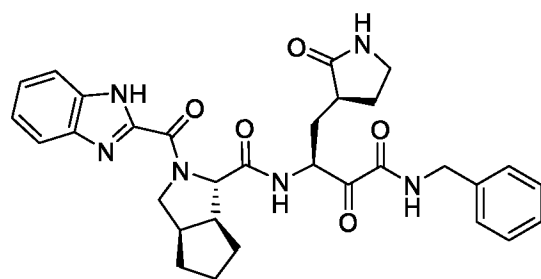
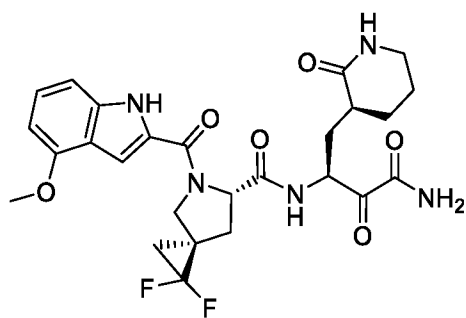
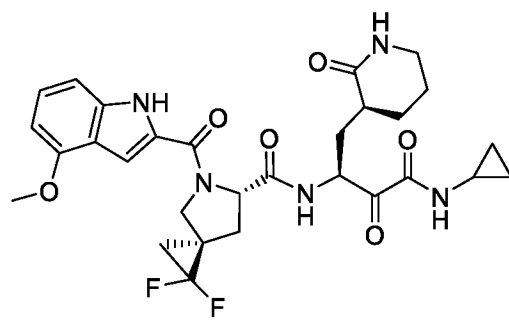
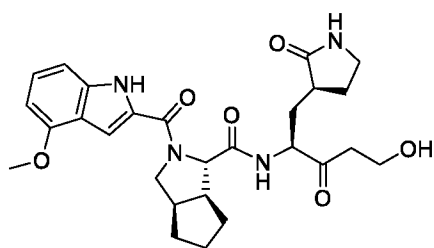
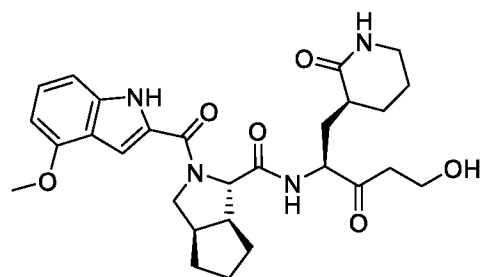
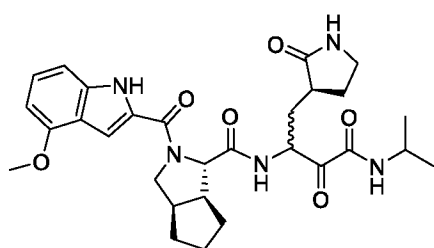
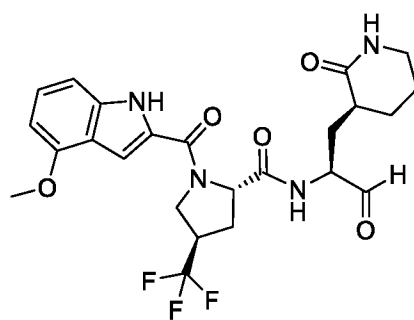
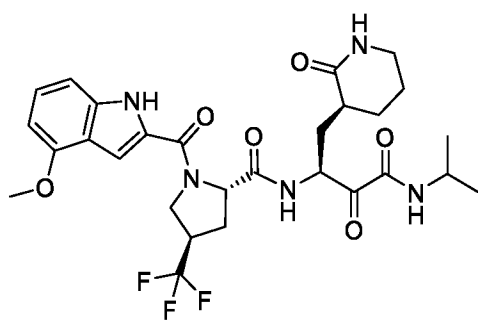


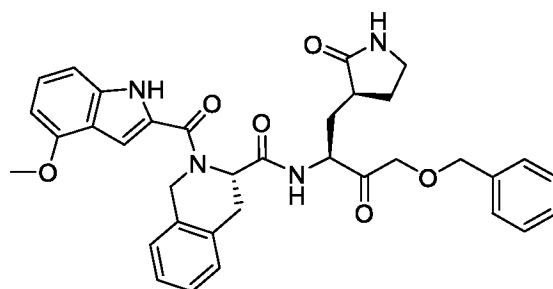
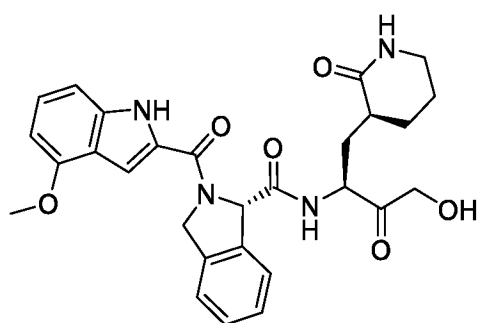
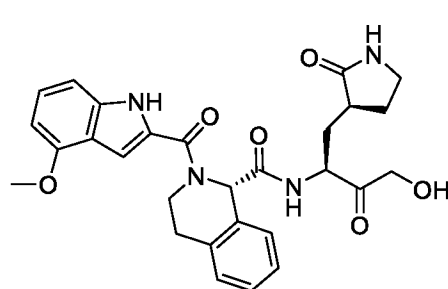
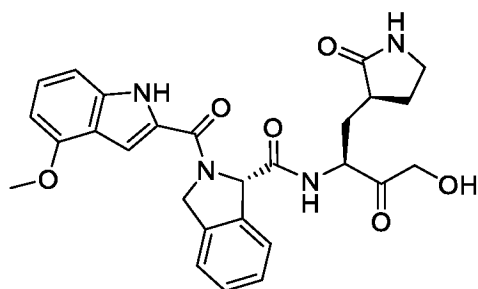
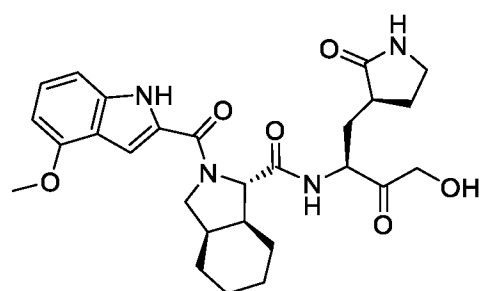
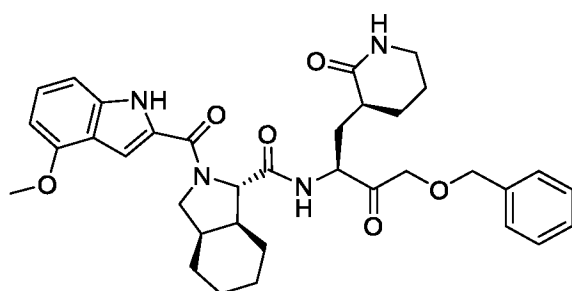
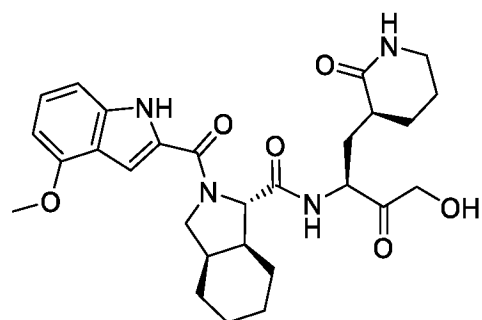
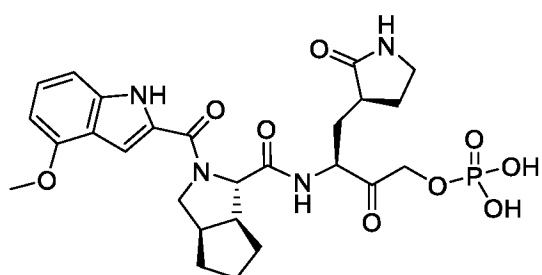
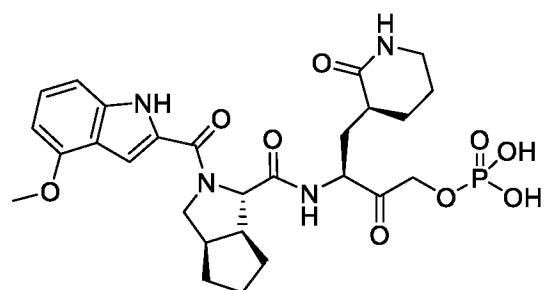
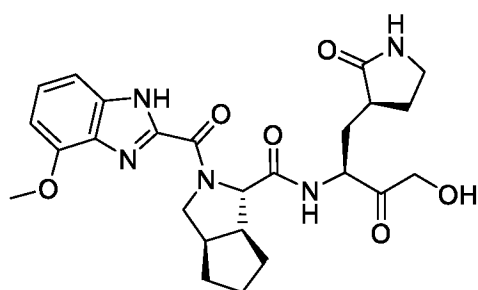
5

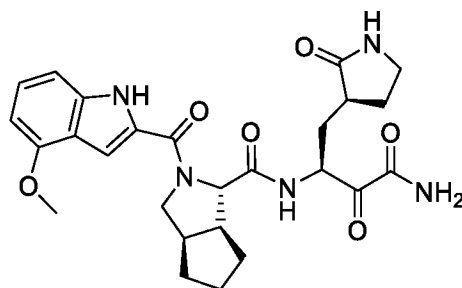
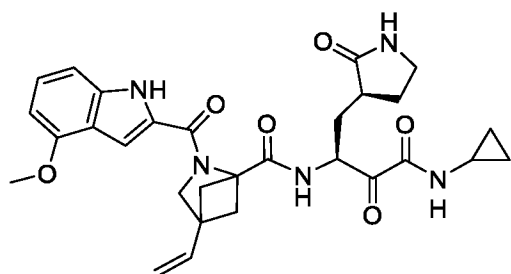
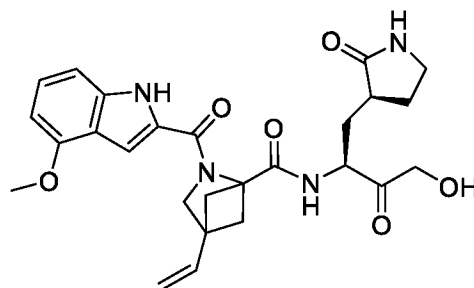
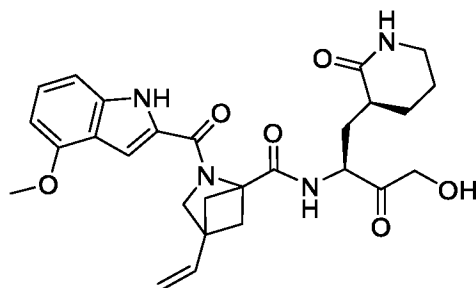
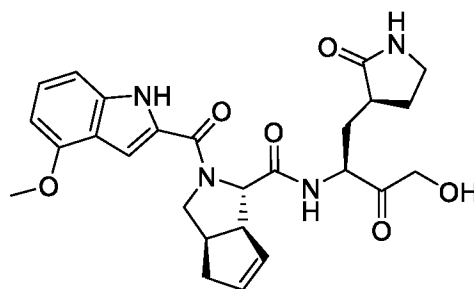
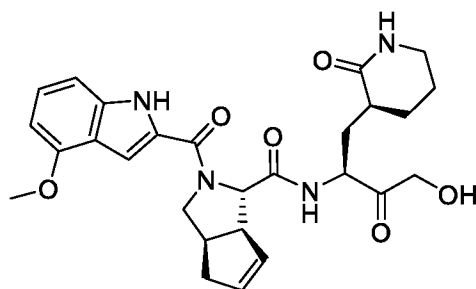
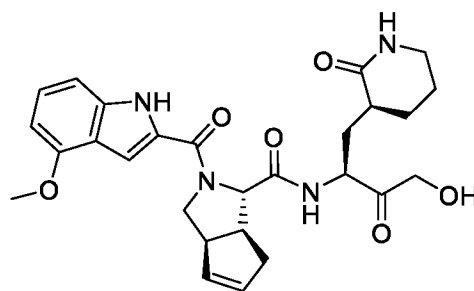
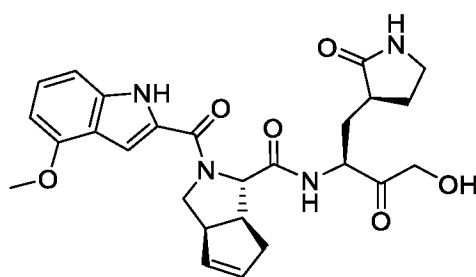
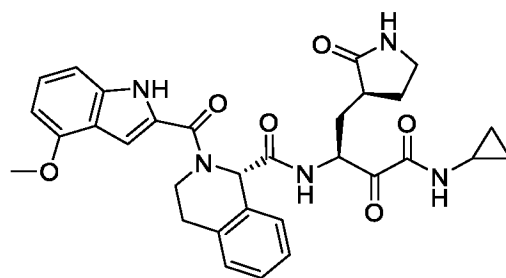
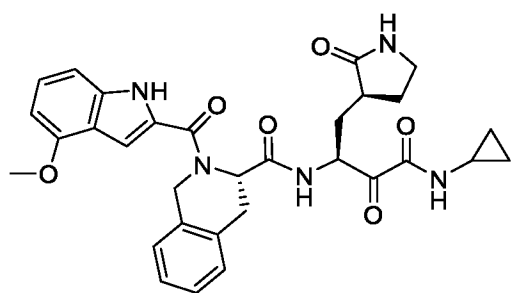


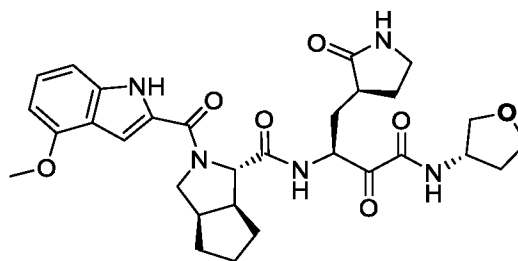
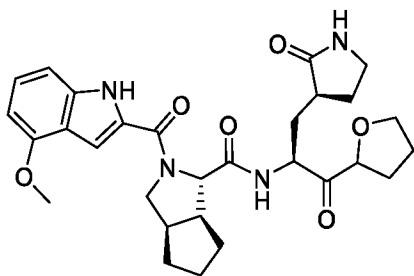
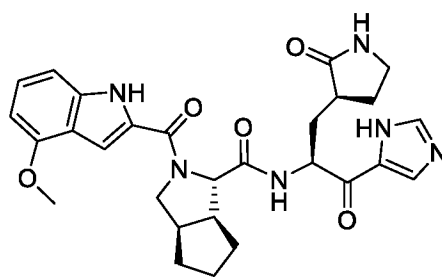
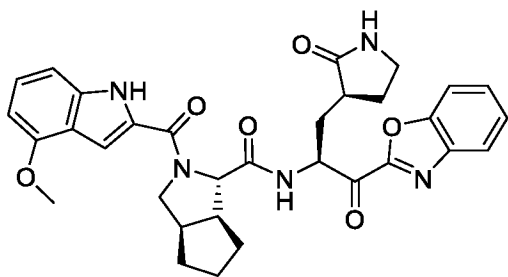
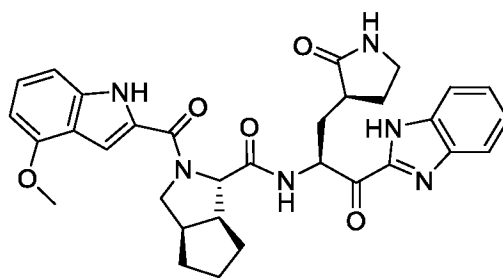
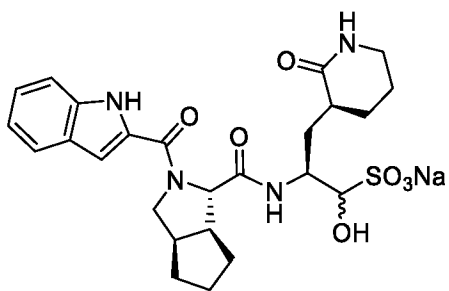
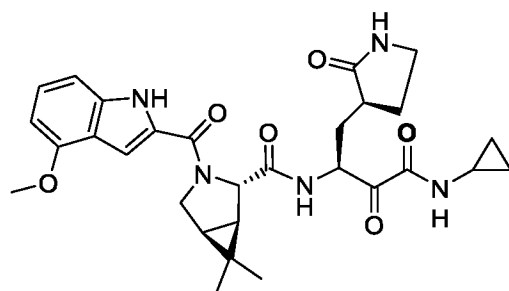
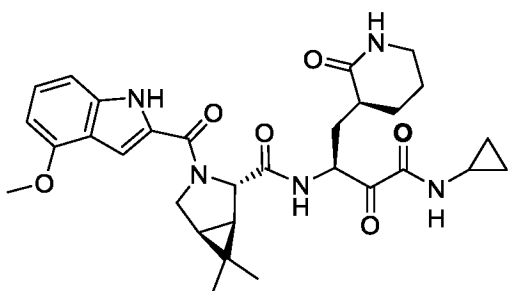
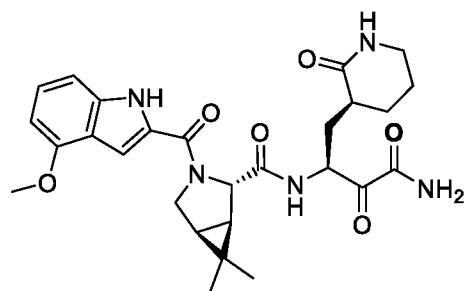
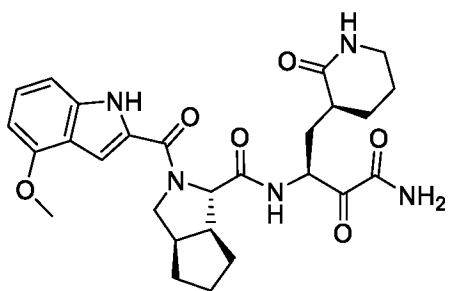


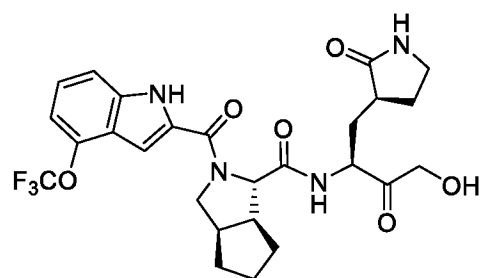
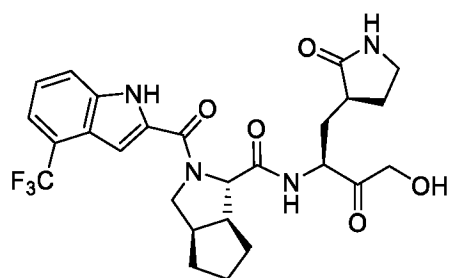
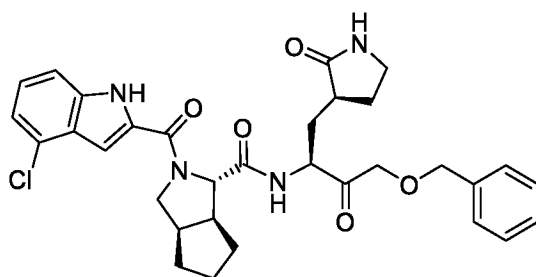
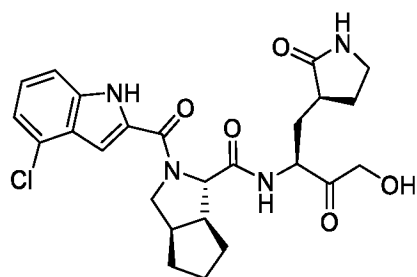
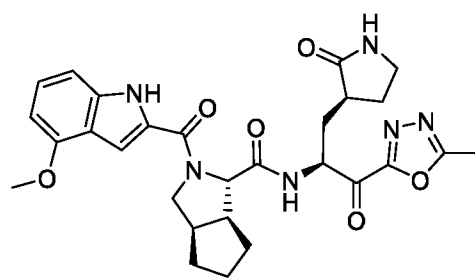
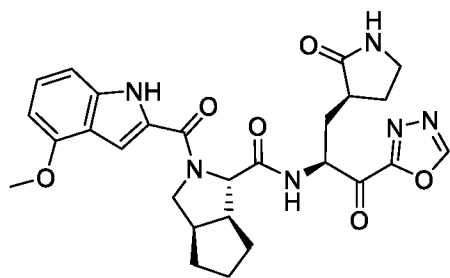
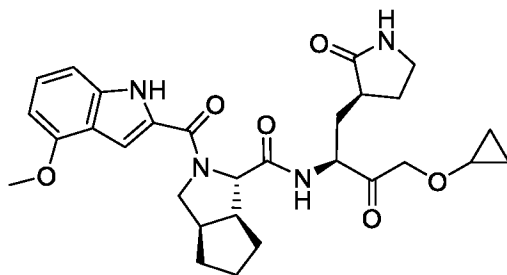
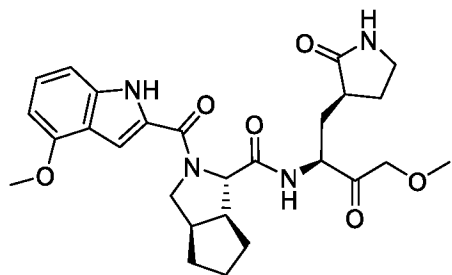
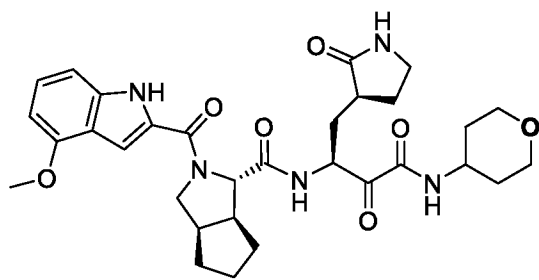
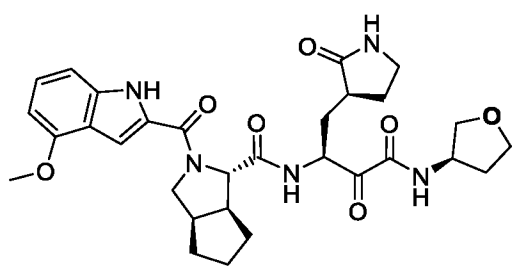


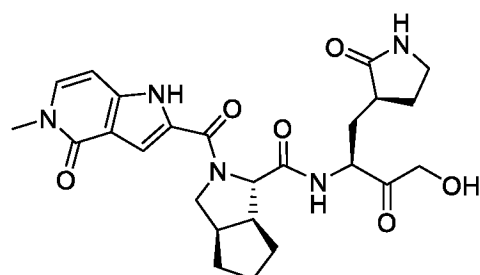
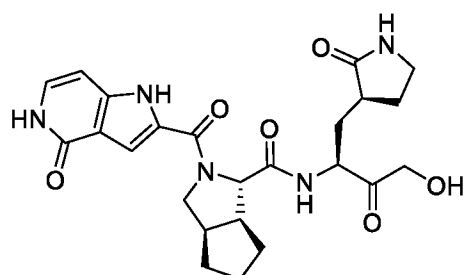
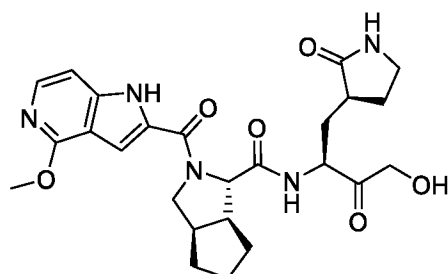
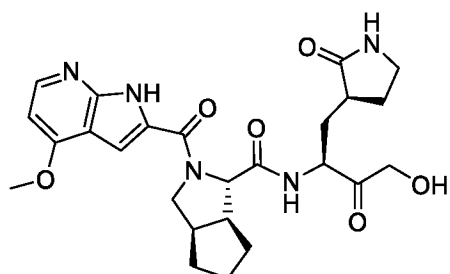
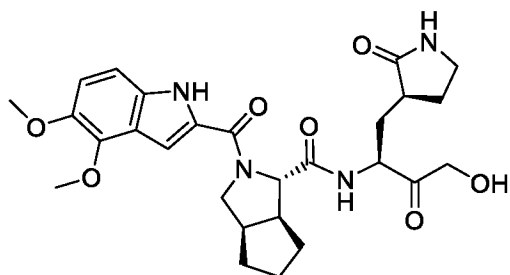
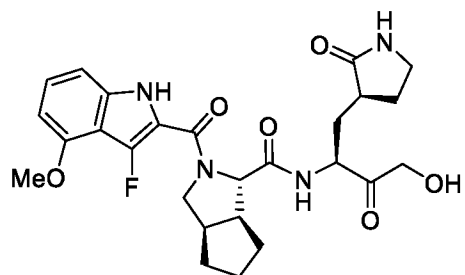
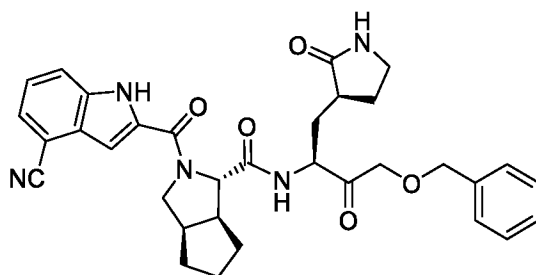
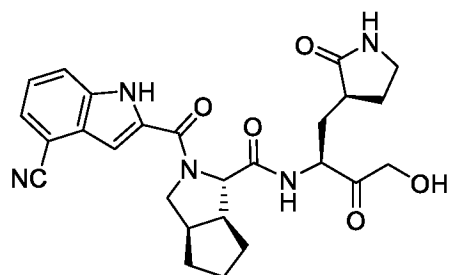
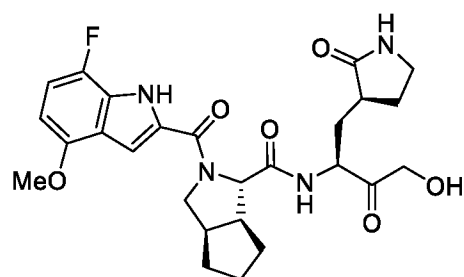
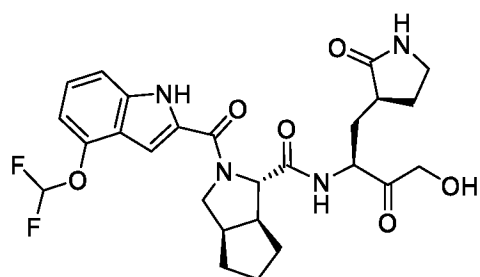


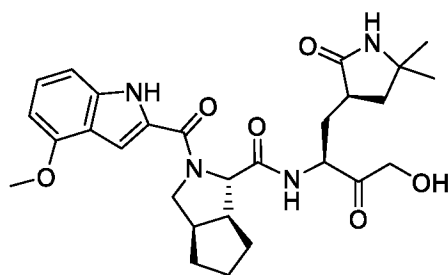
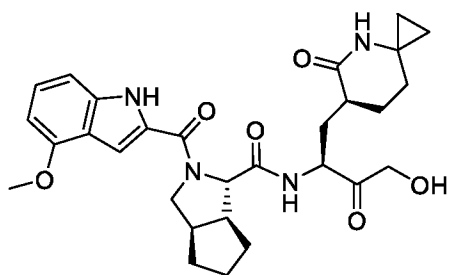
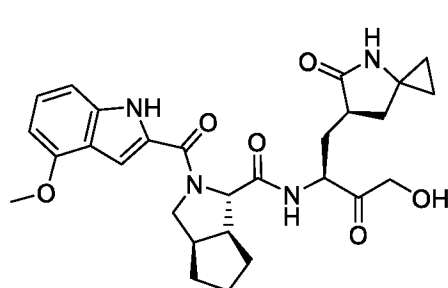
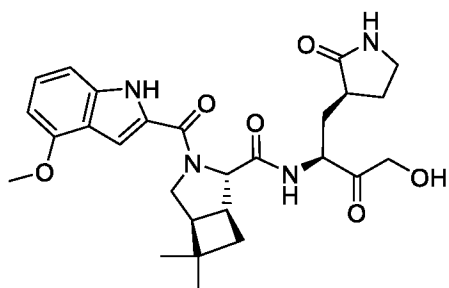
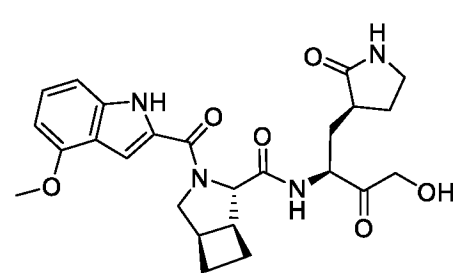
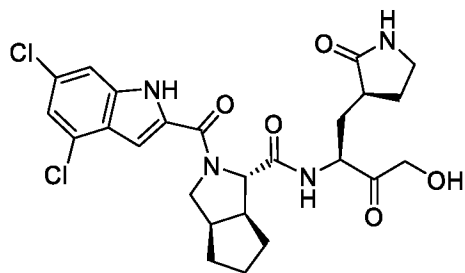
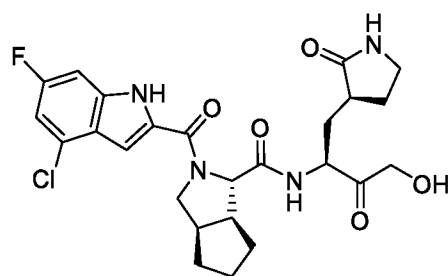
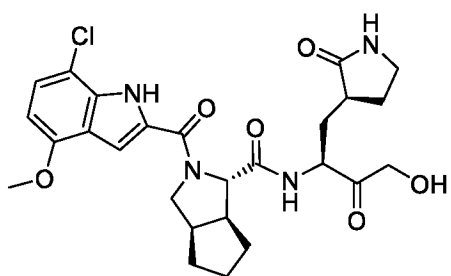
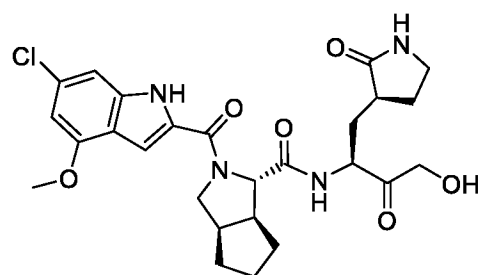
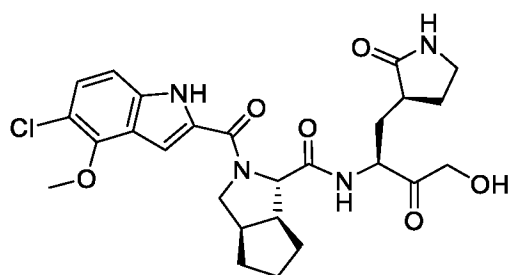


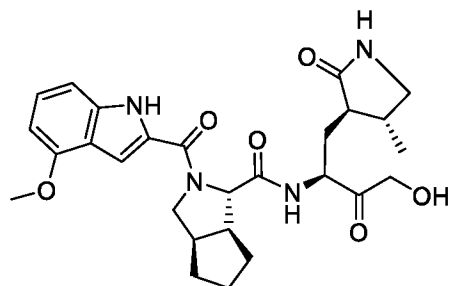
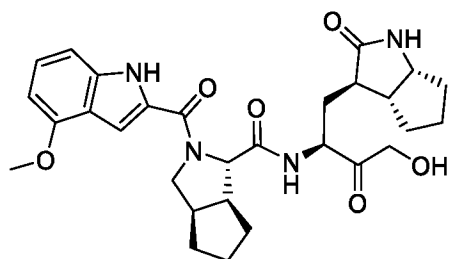
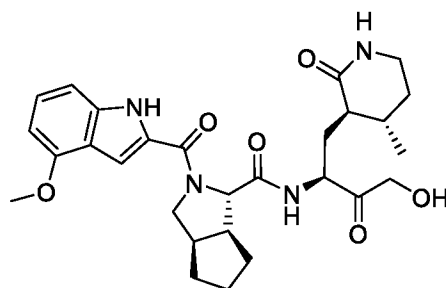
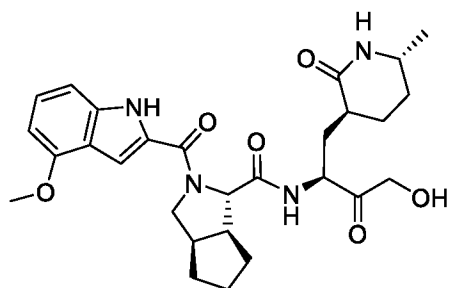
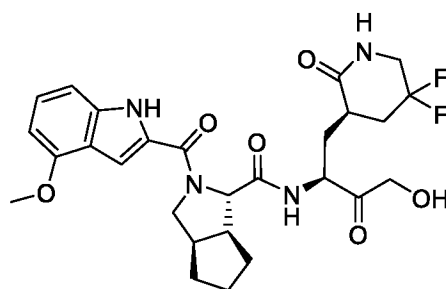
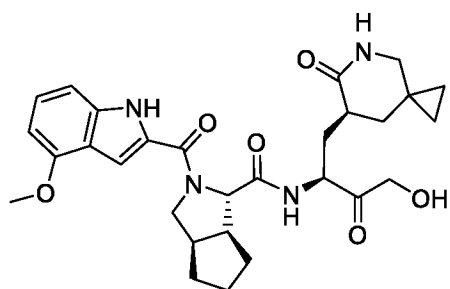
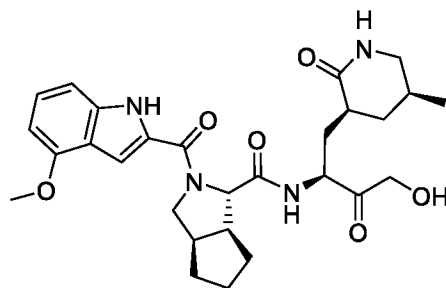
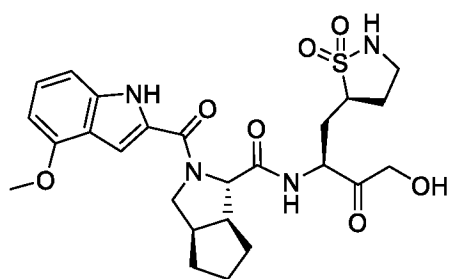
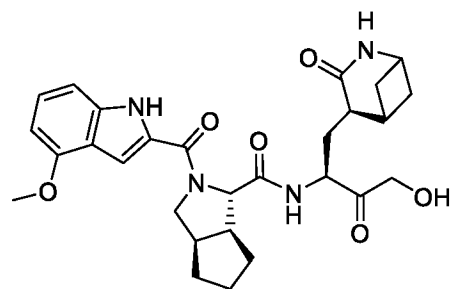
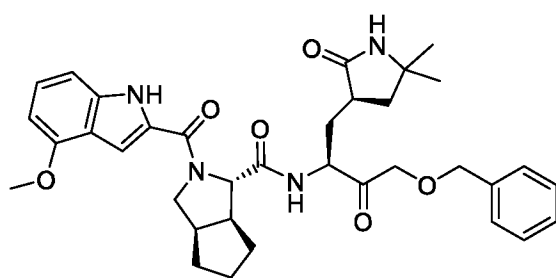


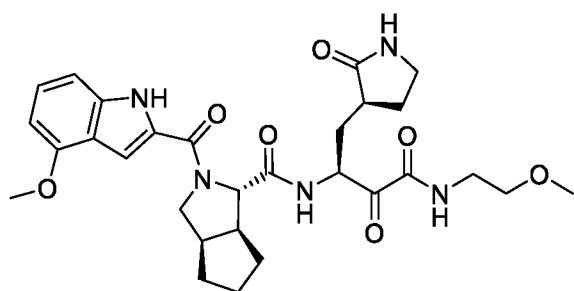
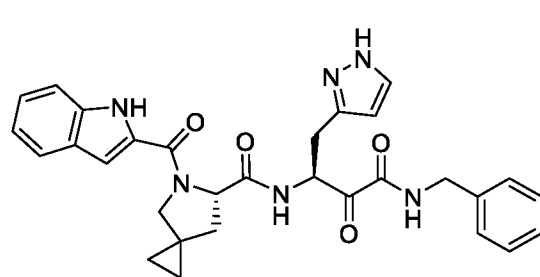
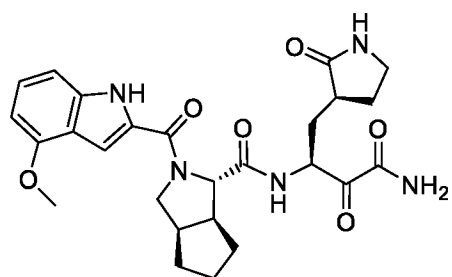
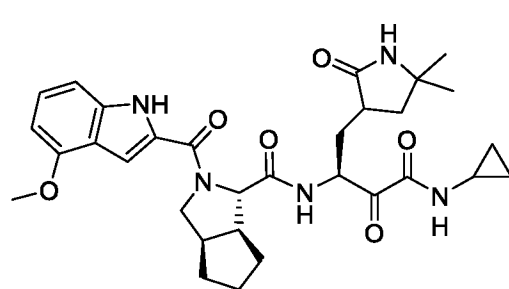
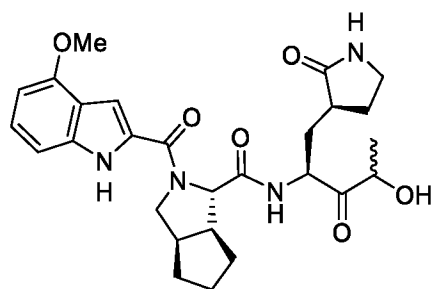
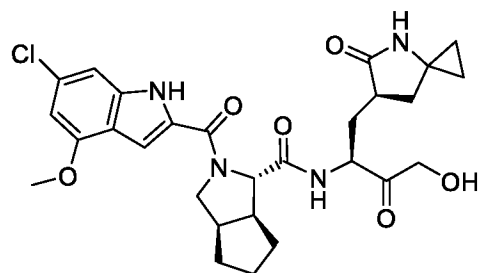
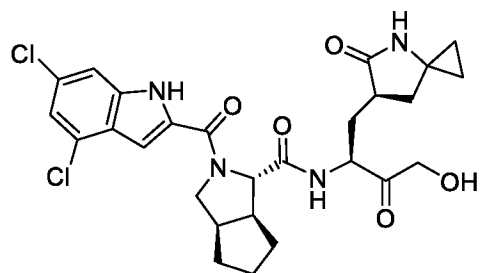
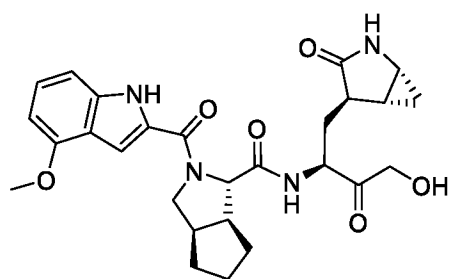
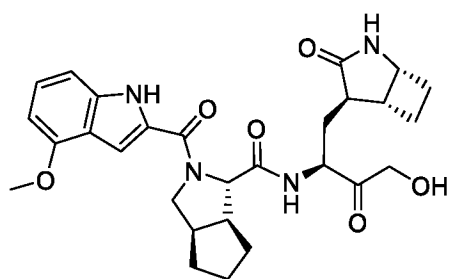


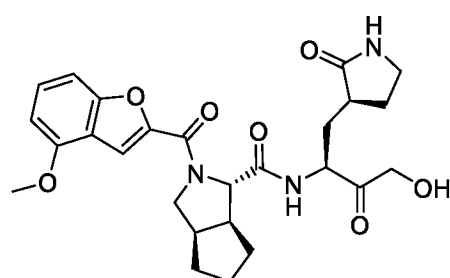
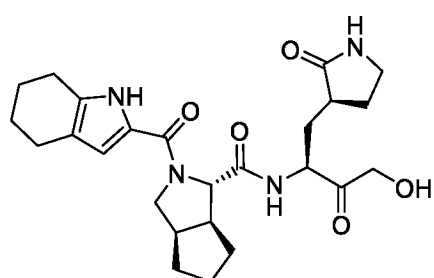
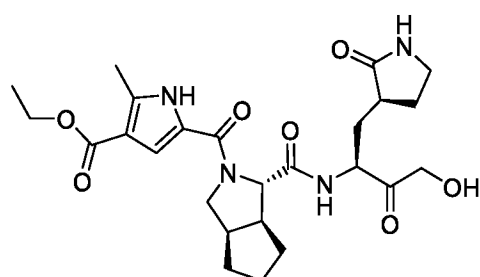
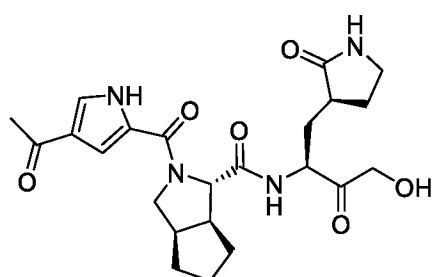
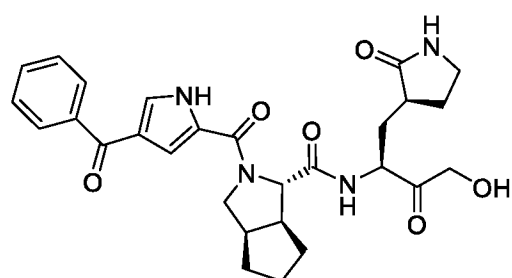
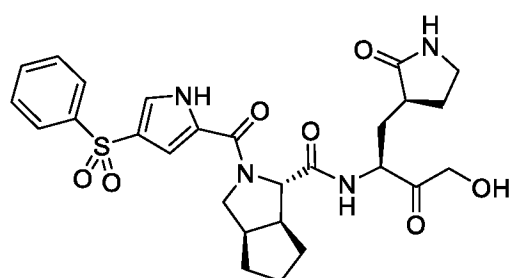
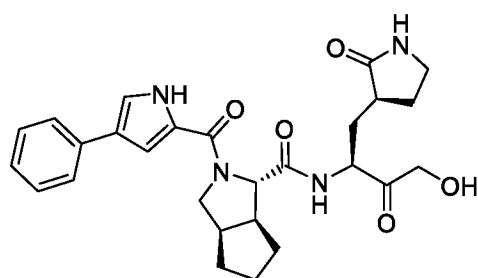
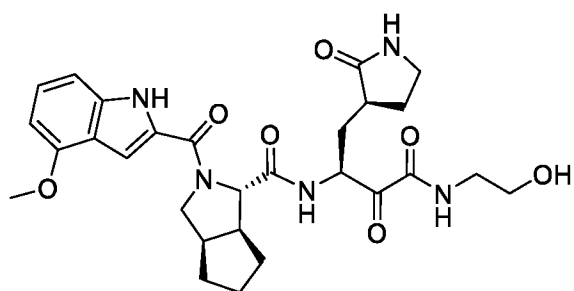
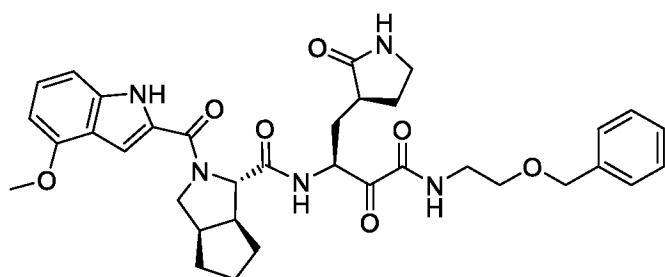


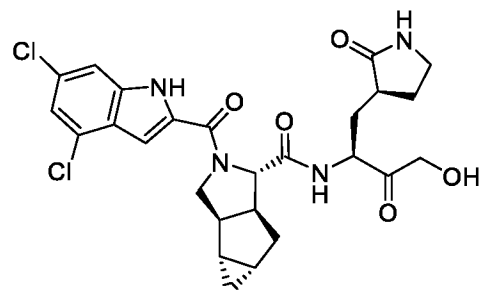
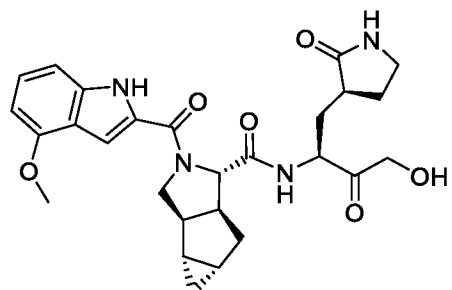
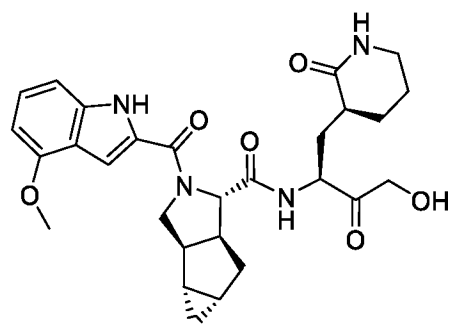
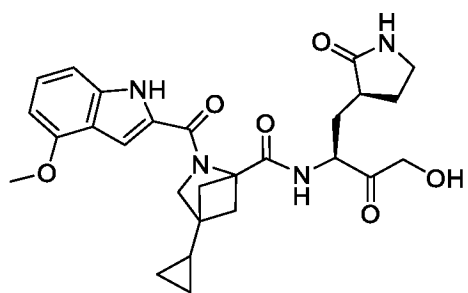
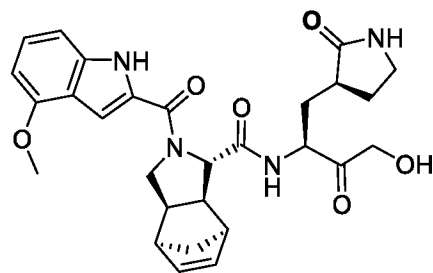
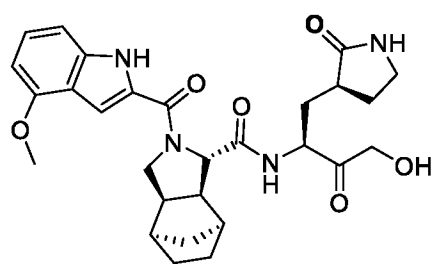
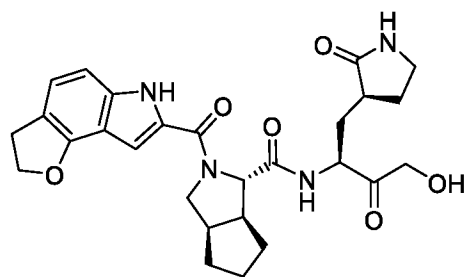
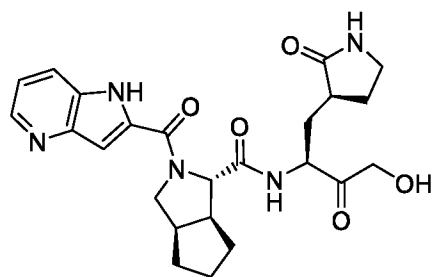
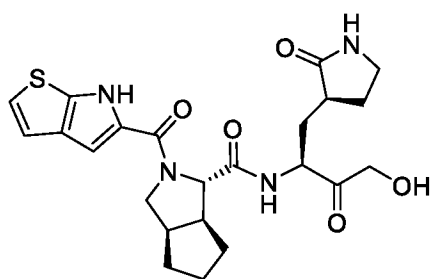
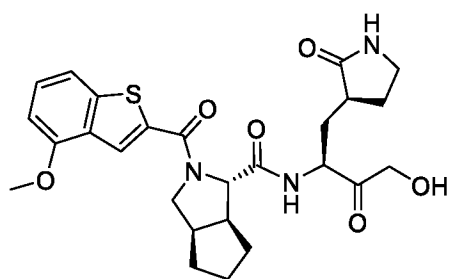


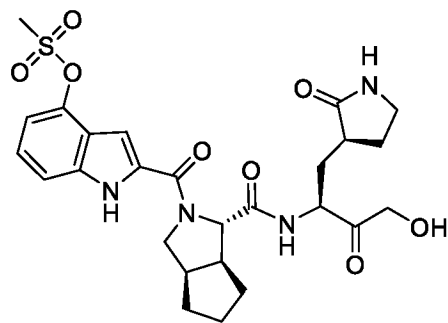
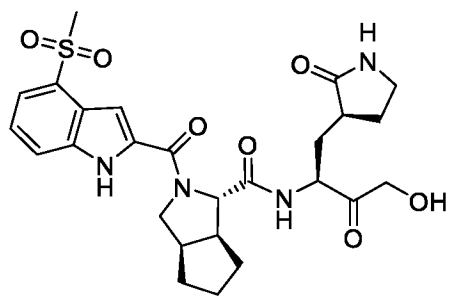
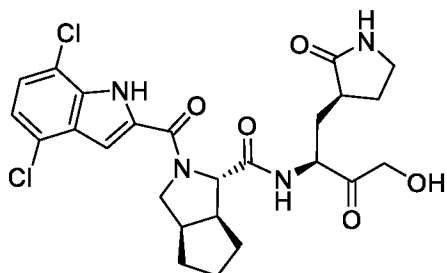
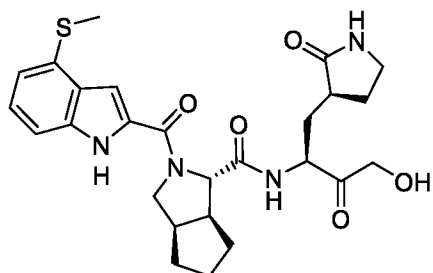
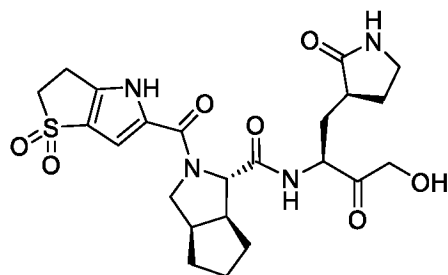
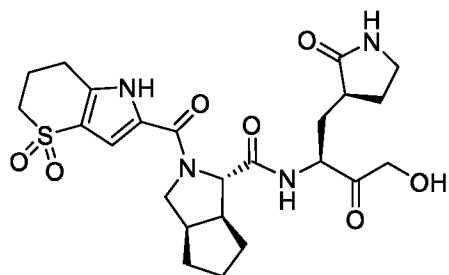
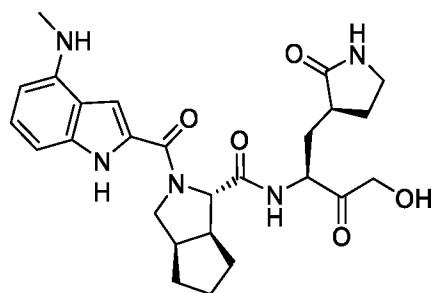
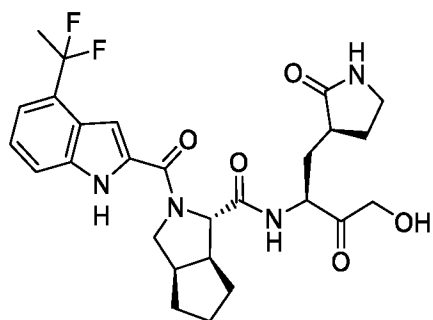
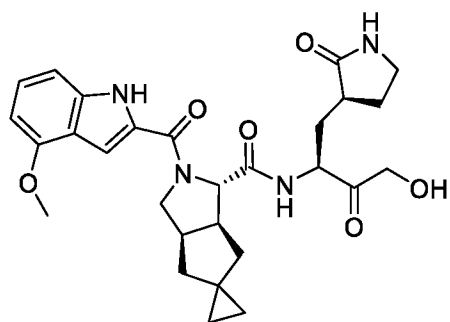
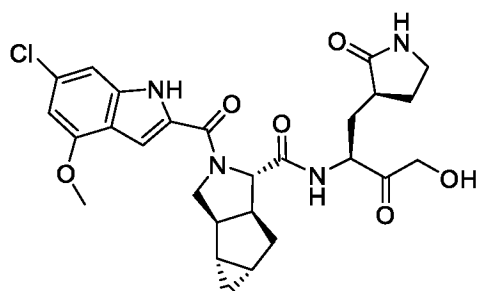


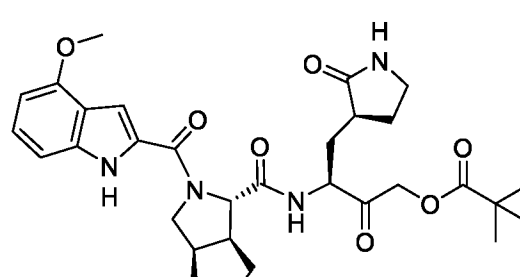
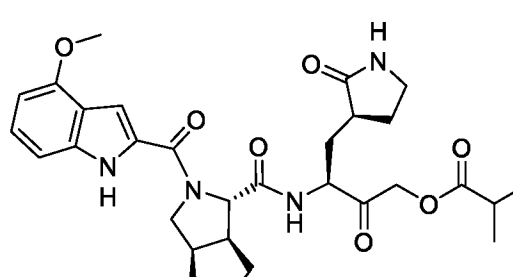
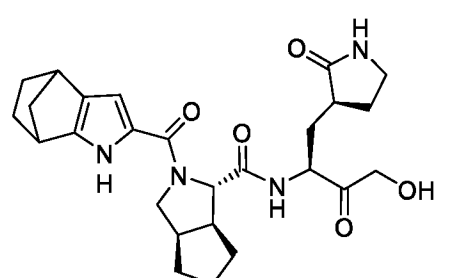
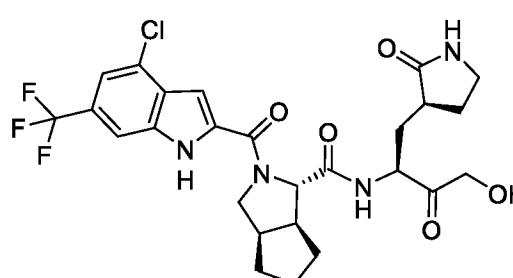
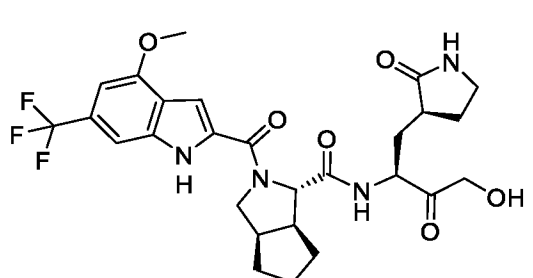
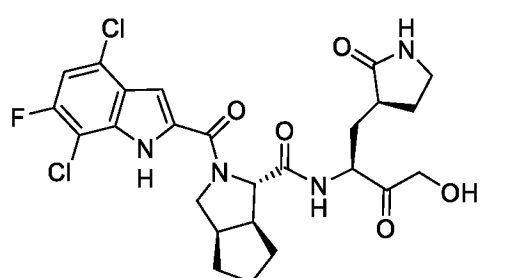
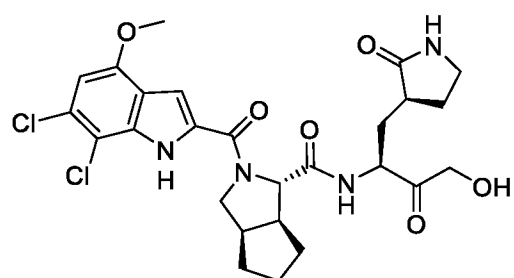
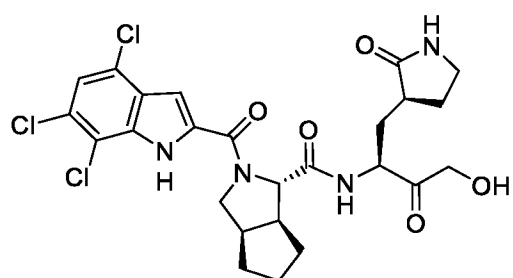
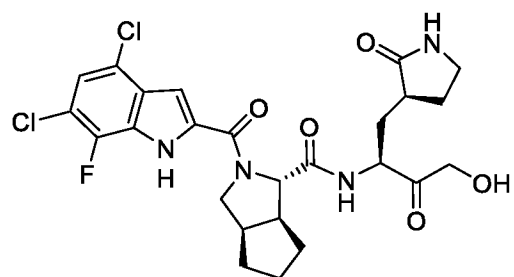
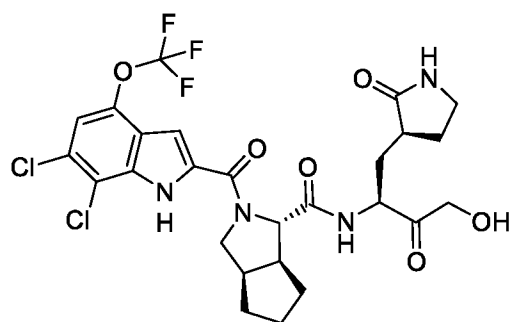


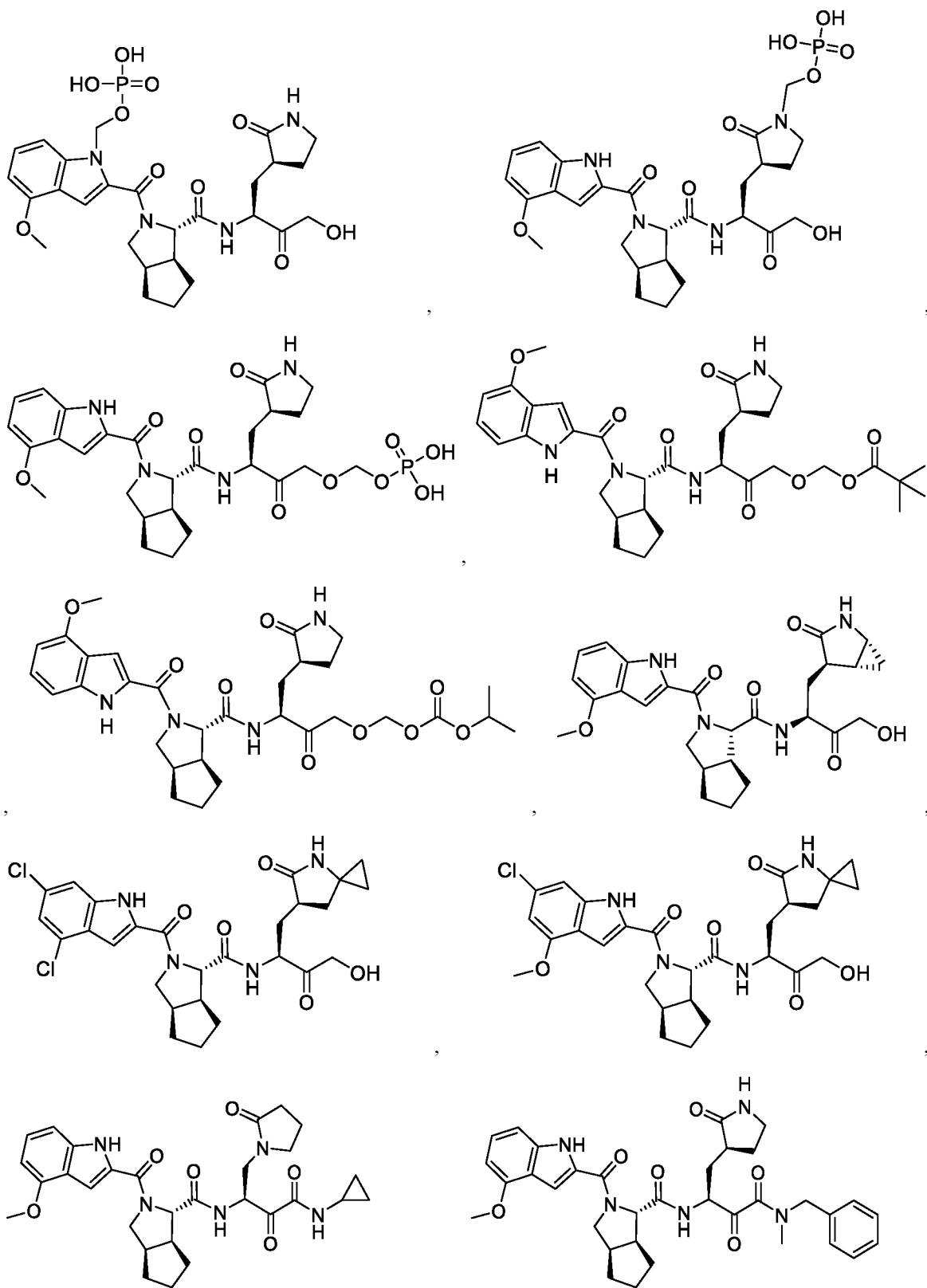


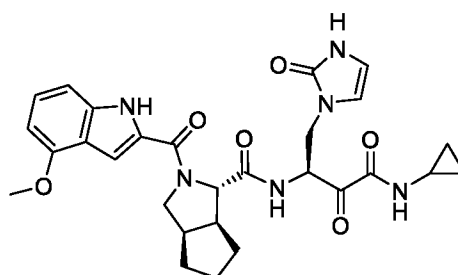
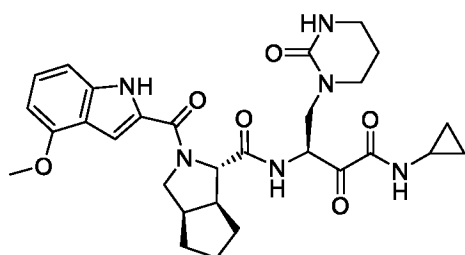
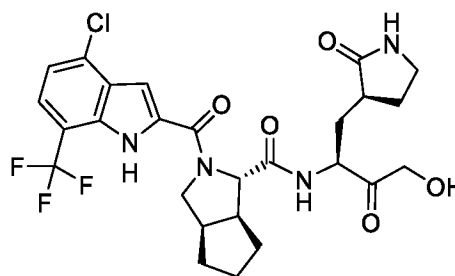
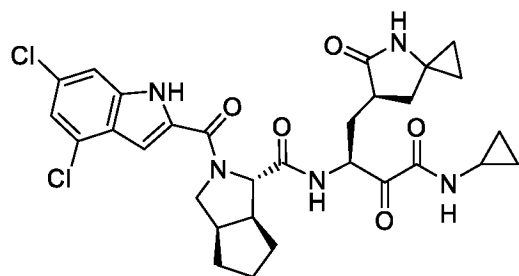
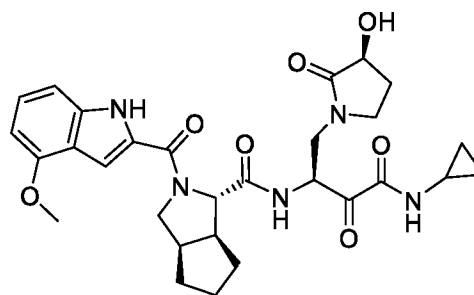
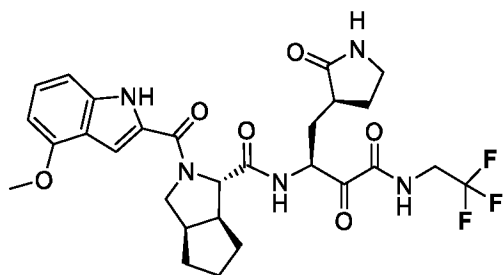
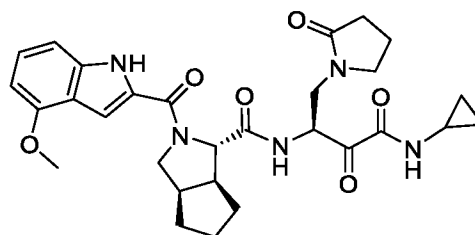
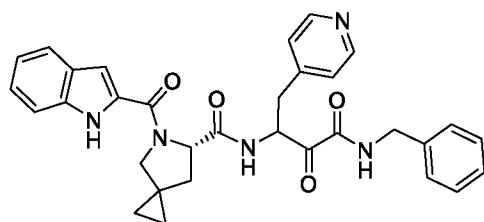
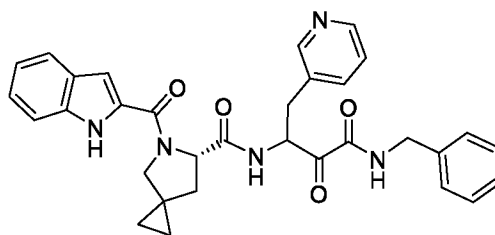
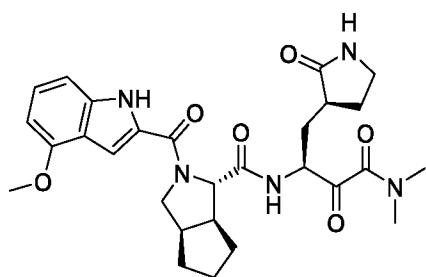


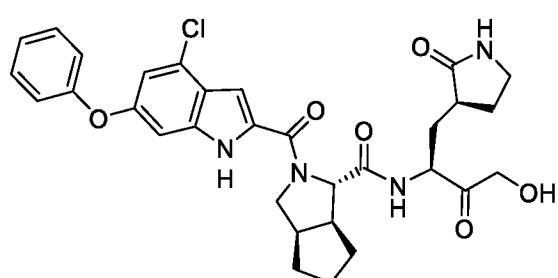
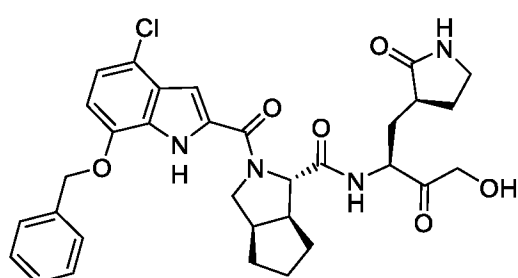
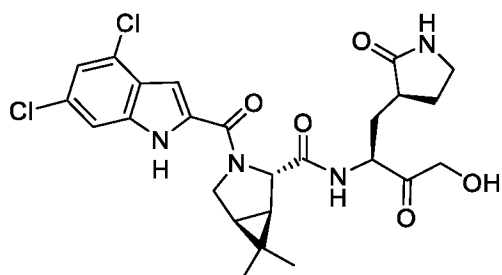
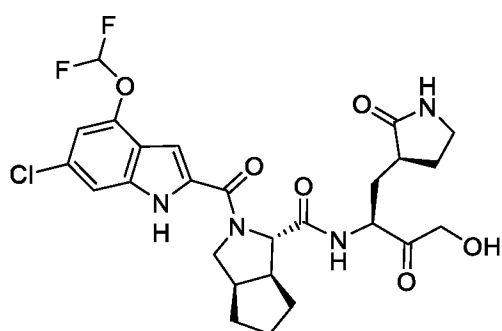
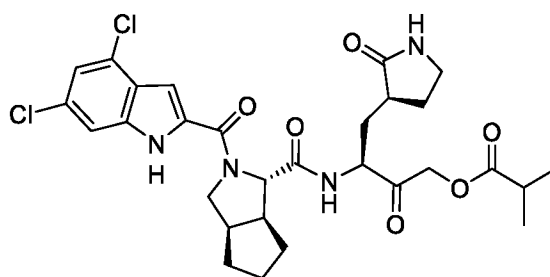
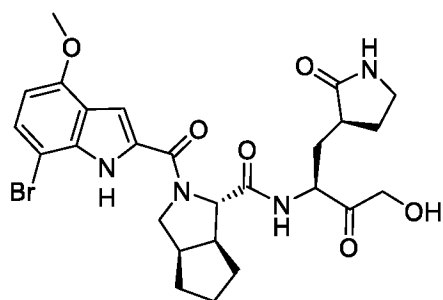
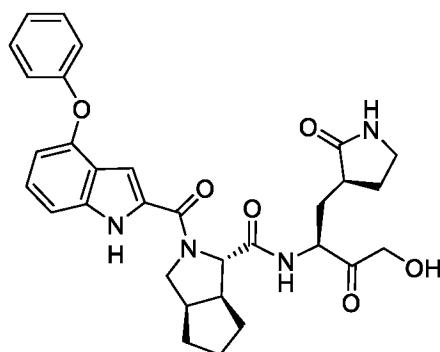
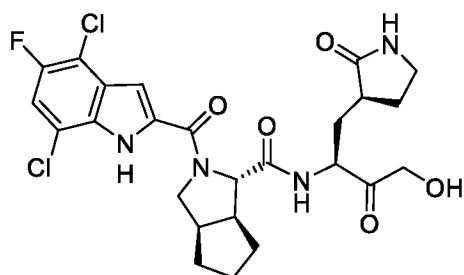
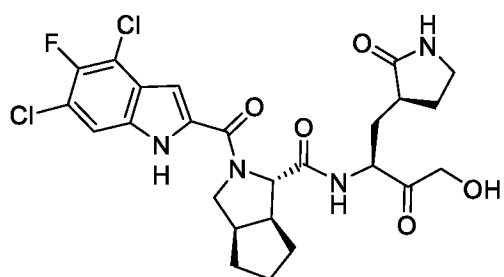
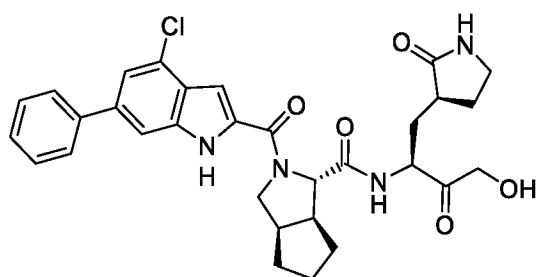


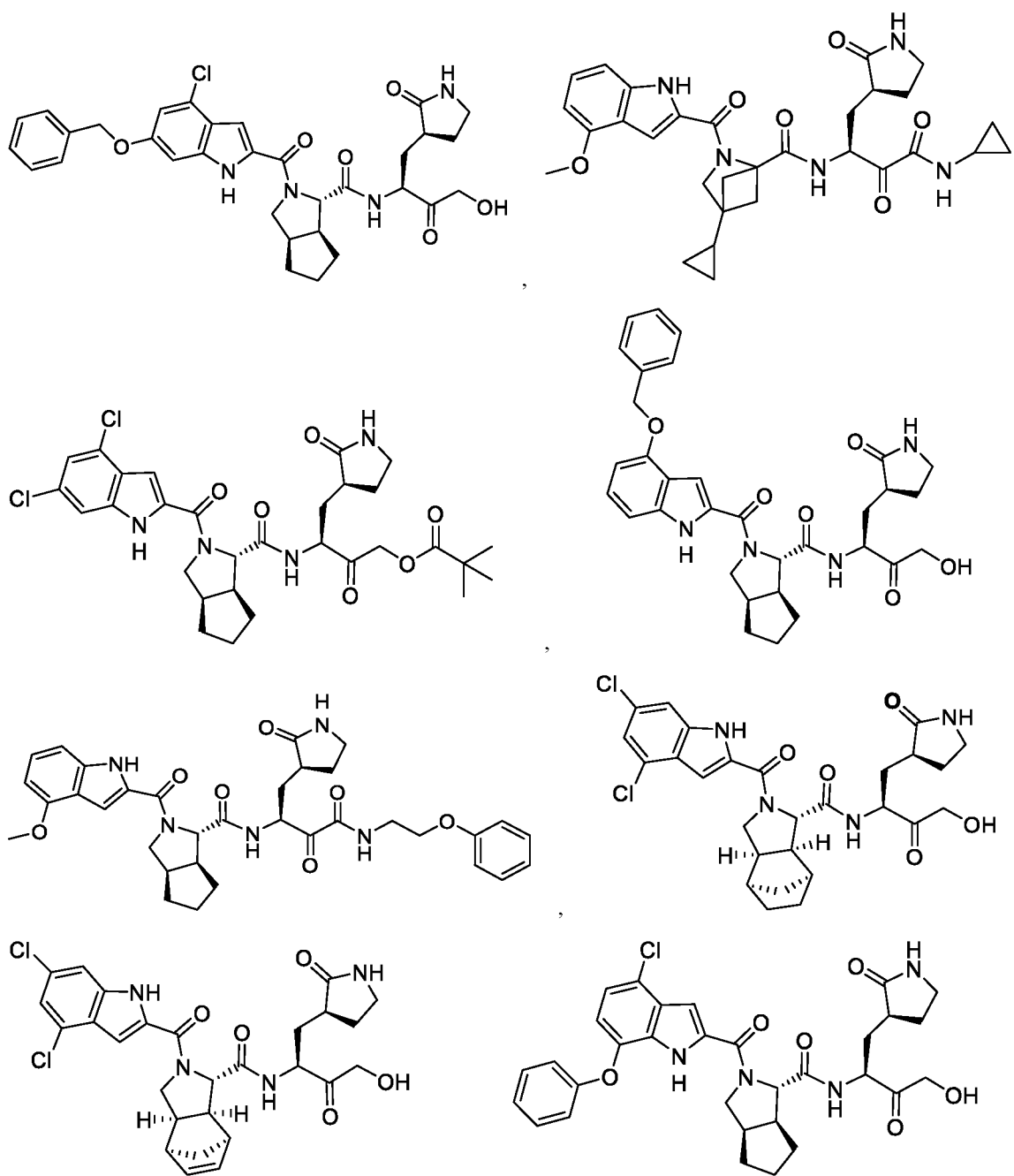


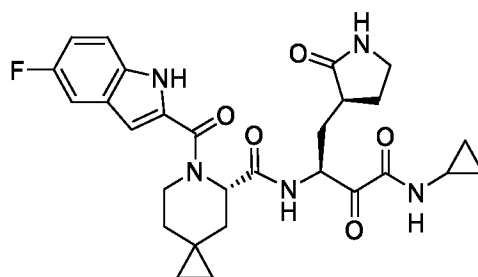
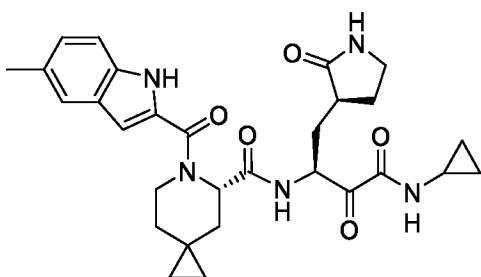
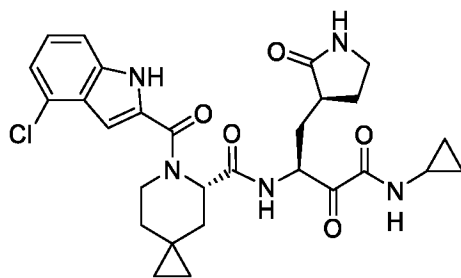
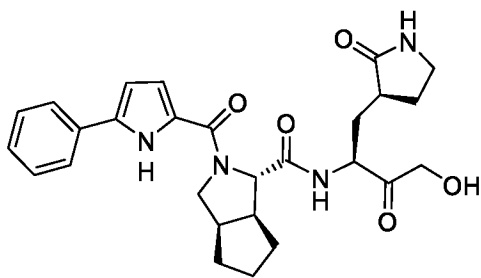
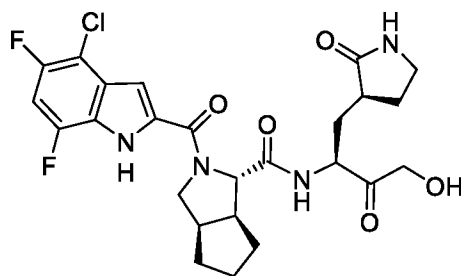
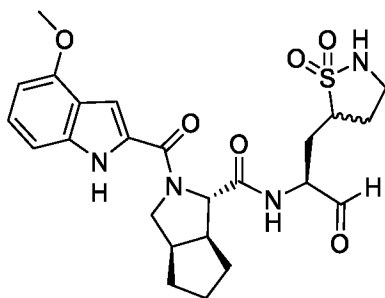
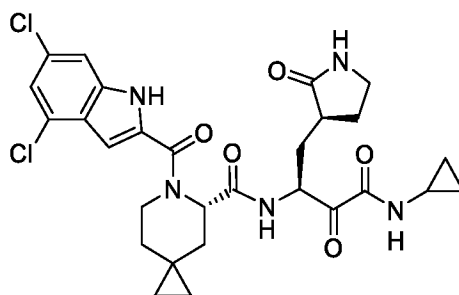
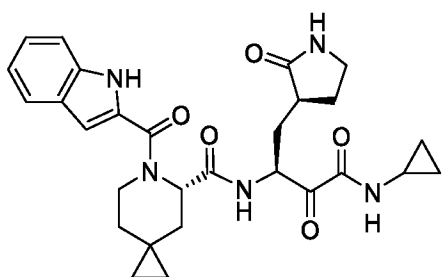
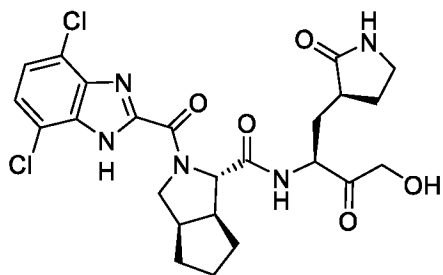
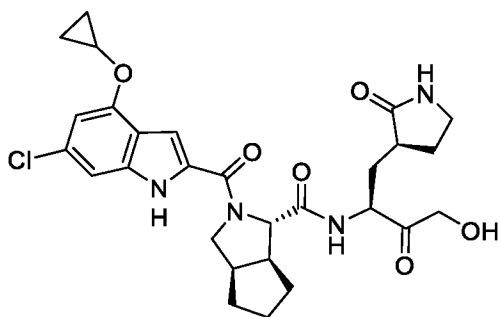


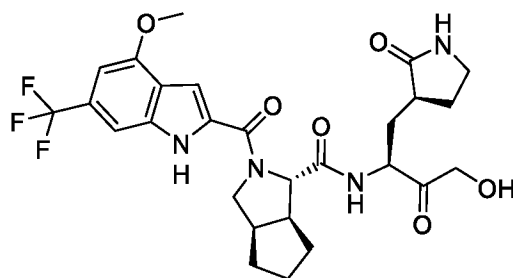
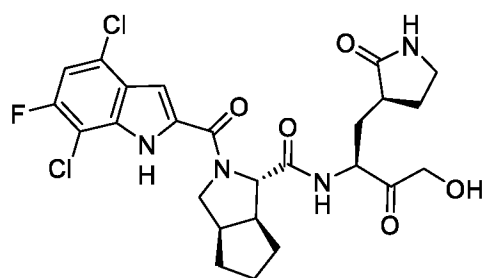
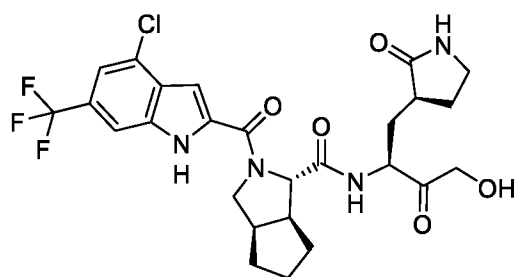
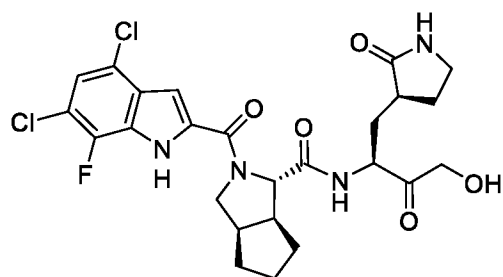
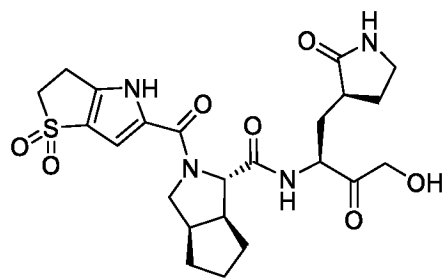
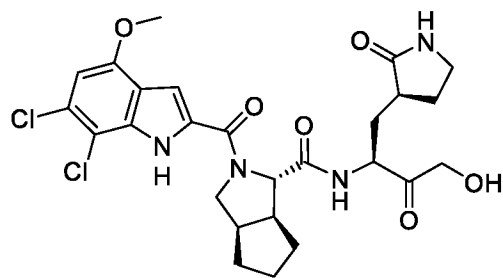
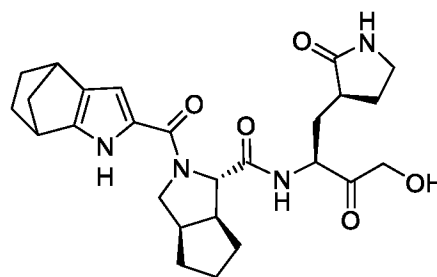
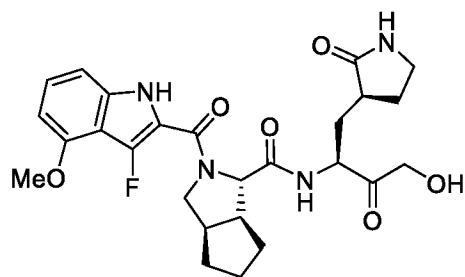
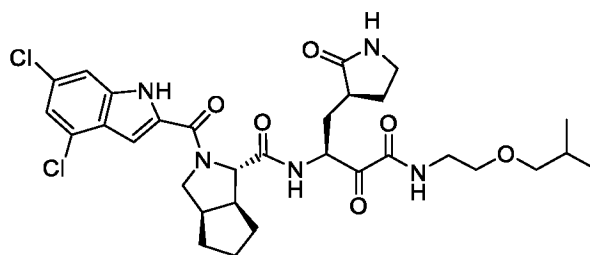
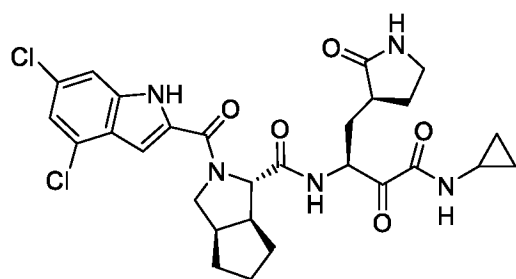


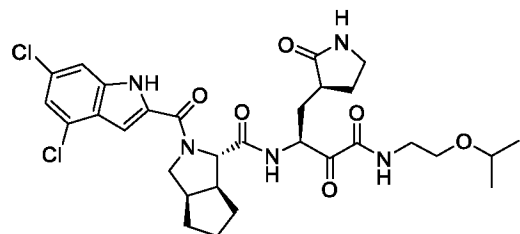
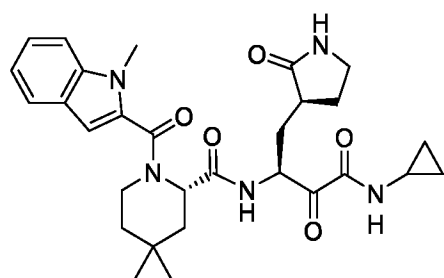
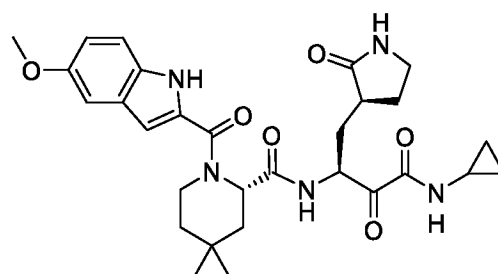
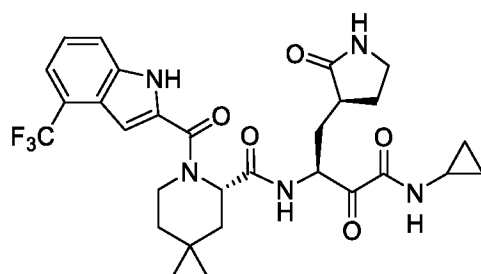
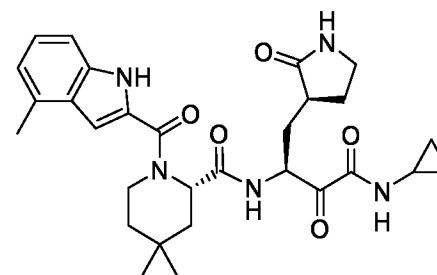
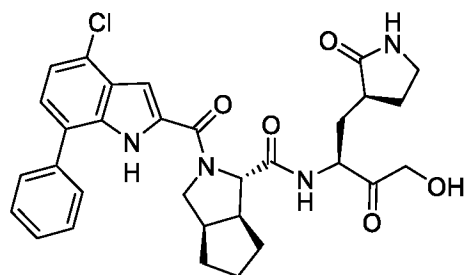
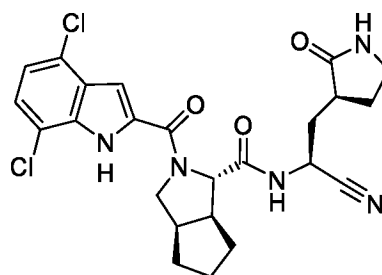
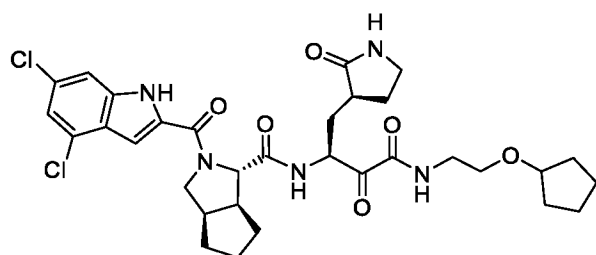
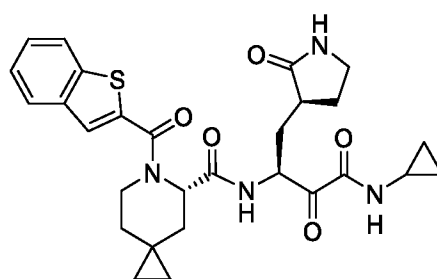
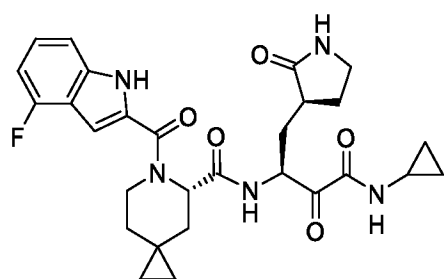


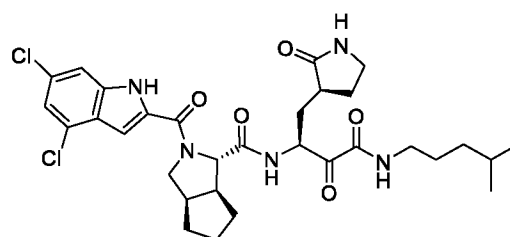
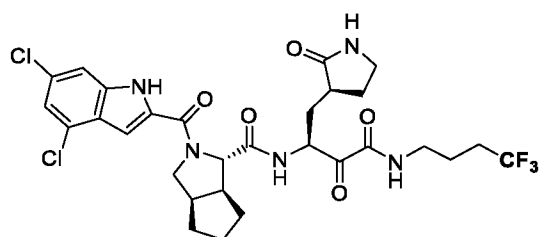
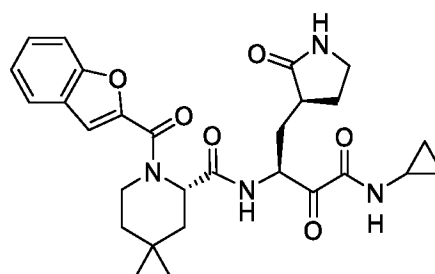
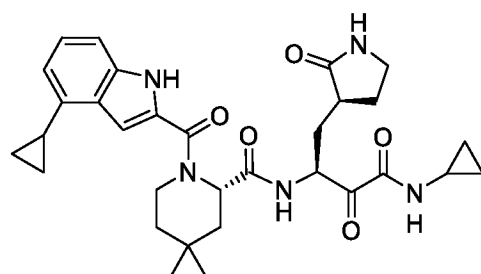
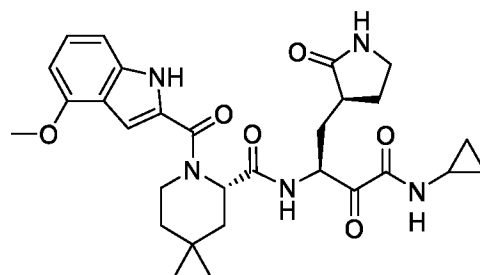
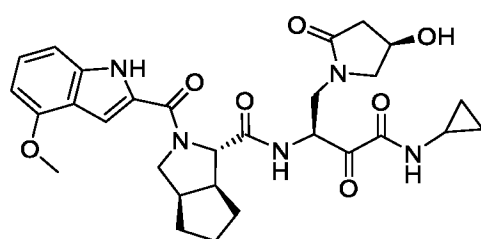
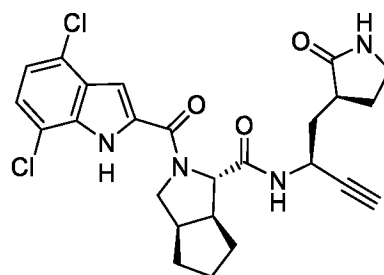
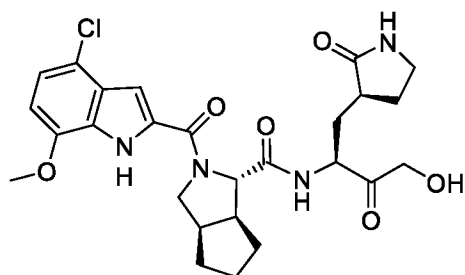
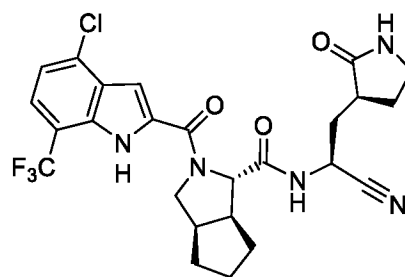
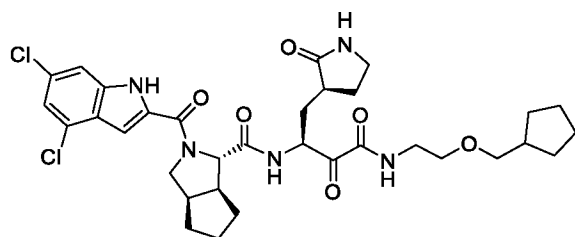


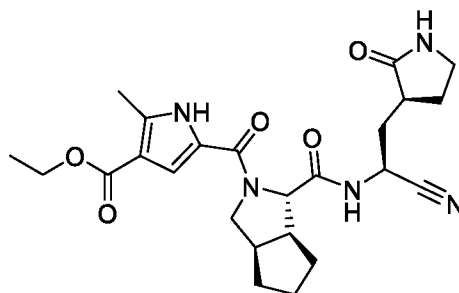
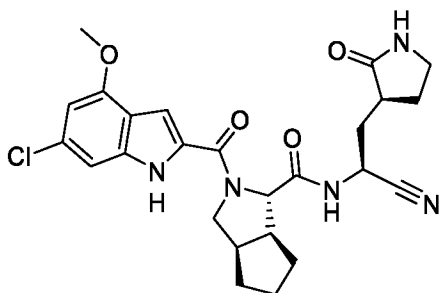
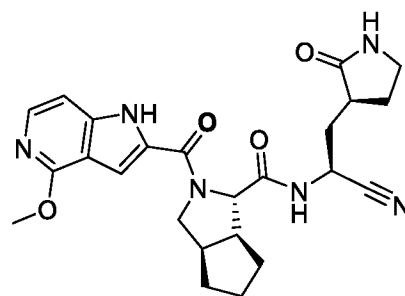
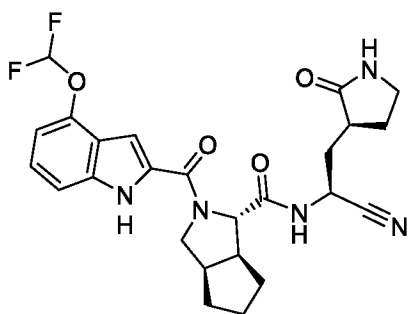
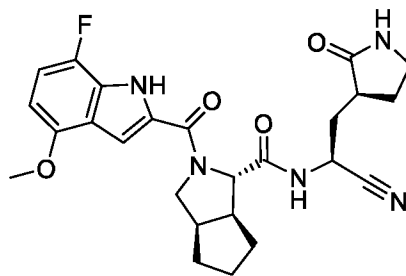
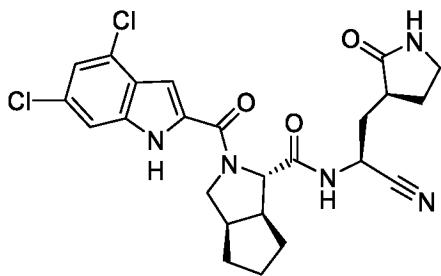
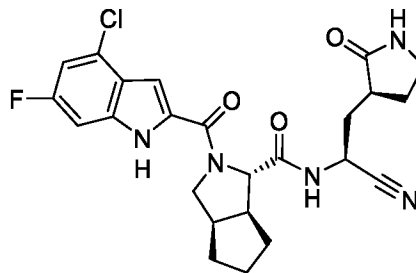
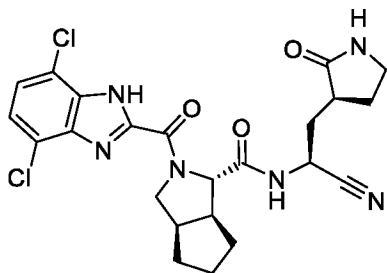
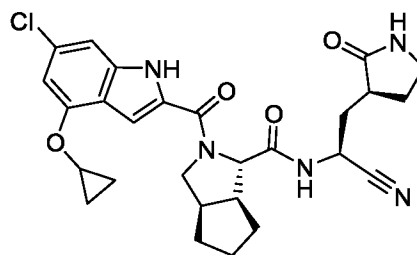
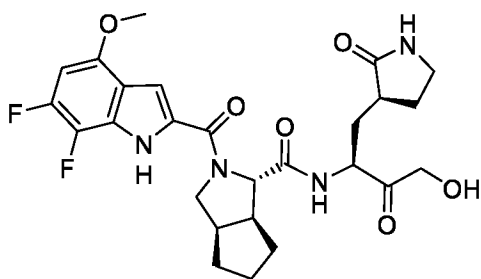












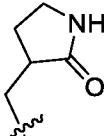
5

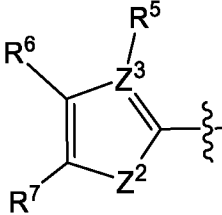
и

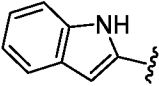
или

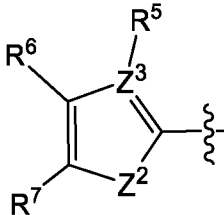
фармацевтически приемлемую соль любого из вышеперечисленных.

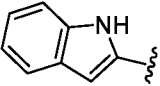
[0117] В некоторых вариантах осуществления R^1 не может представлять собой незамещенный или замещенный ацил. Например, в некоторых вариантах осуществления R^1 не может представлять собой незамещенный ацил, такой как $-C(=O)H$. В некоторых вариантах осуществления, если R^1 представляет собой незамещенный или замещенный ацил (например, $-C(=O)H$), то R^3 не может быть незамещенным

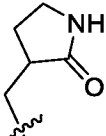
5 или замещенным . В некоторых вариантах осуществления, если R^1 представляет собой

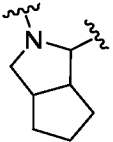
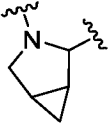
незамещенный или замещенный ацил (такой как $-C(=O)H$), то  не может

представлять собой . В некоторых вариантах осуществления, если R^1 представляет собой

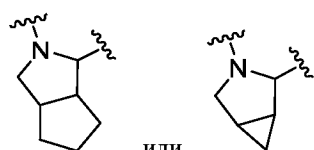
незамещенный или замещенный ацил (такой как $-C(=O)H$) и  представляет собой

, то R^3 не может представлять собой незамещенный или замещенный пирролидин-2-он (C_1 -

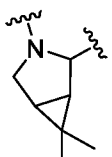
10 4 алкил) (такой как незамещенный или замещенный ). В некоторых вариантах осуществления, если R^1 представляет собой незамещенный или замещенный ацил (например, $-C(=O)H$), то кольцо A^1 не

может представлять собой  или . В некоторых вариантах осуществления, если R^1 представляет собой незамещенный или замещенный ацил (например, $-C(=O)H$), то кольцо A^1 не может

представлять собой незамещенный C₁₋₄ алкил-замещенный вариант



или

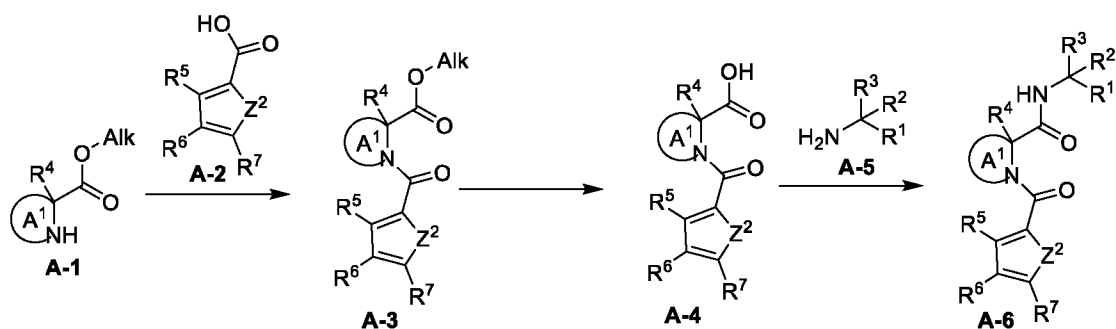


(например,).

Синтез

5 [0118] Соединения формулы (I) и соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены различными способами. Общие пути синтеза для получения соединений формулы (I) показаны и описаны в настоящем документе вместе с некоторыми примерами исходных материалов, используемых для синтеза соединений, описанных в настоящем документе. Кроме того, для целей общих путей синтеза изображенные структуры надлежащим образом защищены, как известно специалисту в данной области, и общие структуры подразумевают включение этих защитных групп. Пути показаны и описаны в 10 настоящем документе только для целей иллюстрации, и они не предназначены и не должны интерпретироваться как ограничивающие каким-либо образом объем формулы изобретения. Специалисты в данной области смогут выявить модификации описанных путей синтеза и предложить альтернативные пути на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации 15 и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

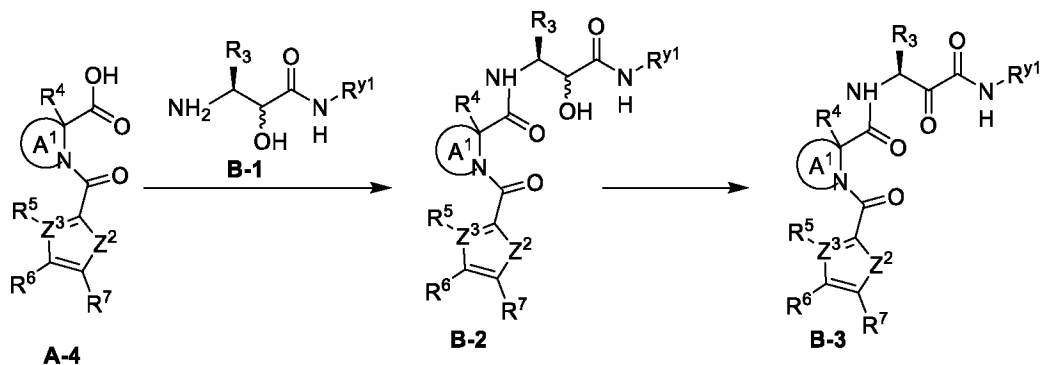
Схема А



20 [0119] На схеме А описан синтез соединений общей формулы (A-6). Сложный аминоэфир общей формулы (A-1) (Alk представляет алкил) вводят в реакцию с кислотой общей формулы (A-2) либо путем активации карбоновой кислоты посредством превращения ее в хлорангидрид кислоты с последующей реакцией с аминокислотой в присутствии основания, либо путем активации кислоты связующим реагентом (таким как HATU) с последующим связыванием со сложным аминоэфиром в присутствии основания (такого как DIPEA), что приводит к образованию соединения общей формулы (A-3). 25 Функциональную группу сложного эфира общей формулы (A-3) можно гидролизовать, например, в

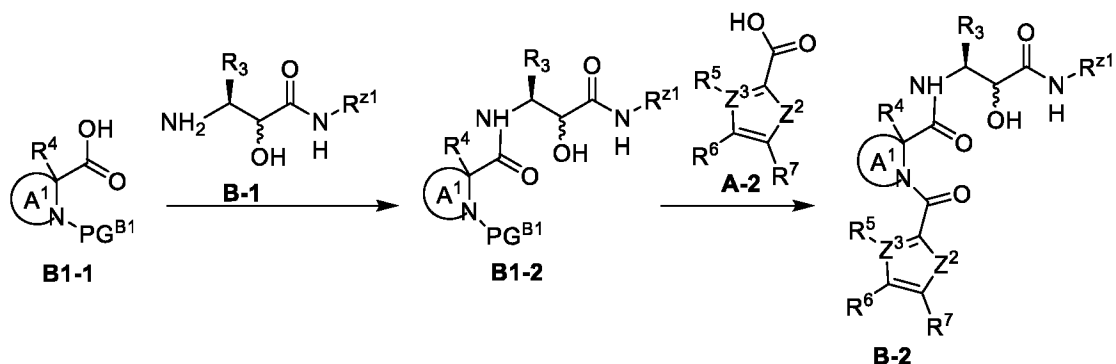
щелочных условиях –OAlk или –OMe, используя LiOH в MeOH, с получением соединения общей формулы (A-4). Дальнейшее соединение карбоновой кислоты общей формулы (A-4) с амином общей формулы (A-5) может давать соединение общей формулы (A-6). Для целей общего синтеза R¹ может представлять собой латентную функциональную группу, преобразованную в функциональную группу,

Схема В



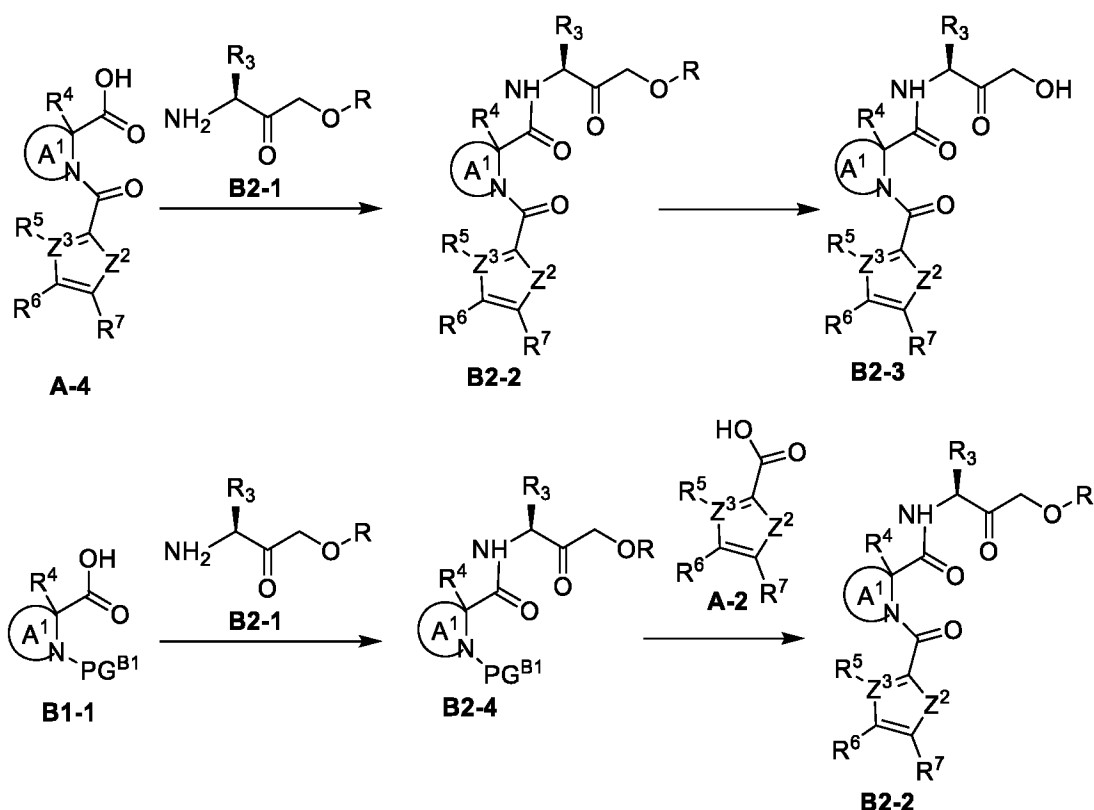
Пример представлен на схеме В, где карбоновую кислоту общей формулы A-4 соединяют с аминокислотой общей формулы (B-1), например, под воздействием связывающего реагента (такого как ТЗР) и основания (например, DIPEA). Полученное соединение общей формулы (B-2) может быть окислено с получением соединения общей формулы (B-3). На схеме В R^{y1} является частью кетоамида, описанного в настоящем документе применительно к R¹.

Схема В1



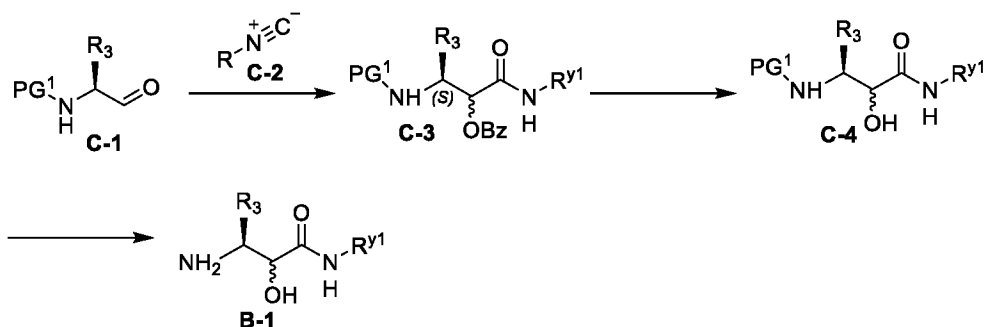
Альтернативно, как показано на схеме В1, аминокислоту общей формулы (B1-1) (где PG^{B1} представляет собой защитную группу азота, например –Boc) соединяют с соединением общей формулы (B-1) аналогично описанию превращения соединения общей формулы (A-4) в соединение общей формулы (B-2). Защитная группа может быть затем удалена, например путем обработки кислотой в случае, если PG^{B1} представляет собой Boc, с последующим связыванием с соединением общей формулы (A-2), что приводит к образованию соединения общей формулы (B-2).

Схема В2



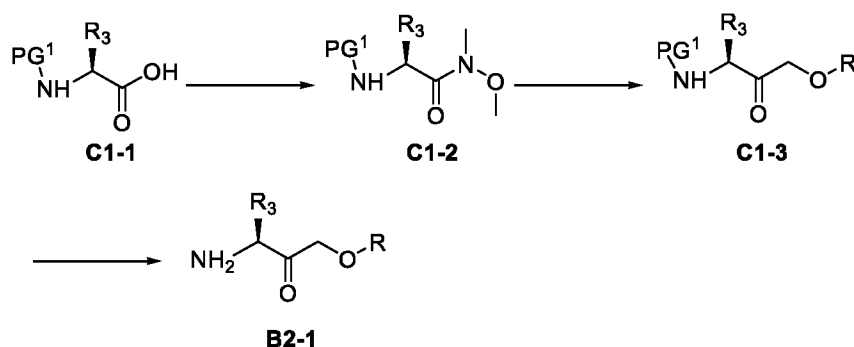
- [0122] Как описано в настоящем документе, R¹ может представлять собой замещенный ацил, где возможные группы, которые могут присутствовать на ациле, включают гидроксид, замещенный или незамещенный алкокси (например, –O–(незамещенный C₁₋₄ алкил) и –O–(незамещенный C₃₋₆ циклоалкил), незамещенный C₁₋₄ алкил (такой как гетероарил, замещенный незамещенным C₁₋₄ алкилом), замещенный или незамещенный феноксид или замещенный или незамещенный бензилокси). На схеме В2 R может представлять собой любой из вышеупомянутых фрагментов, которые могут присутствовать на замещенном ациле для R¹. Соединения общих формул (B2-2) и (B2-3) могут быть получены как описано применительно к схеме В2. Амино-кетонное соединение общей формулы (B2-1) может быть соединено с карбоновой кислотой общей формулы (A-4) или (B1-1) в стандартных условиях связывания амида. Соединение общей формулы (B2-2) может быть необязательно дополнительно преобразовано в гидроксикетон общей формулы (B2-3), например, если R представляет собой бензильную группу, с помощью каталитического гидрогенолиза. Группу PG^{B1} соединения общей формулы (B2-4) можно удалять (например, если PG^{B1} представляет собой Вос-группу, путем обработки HCl в Et₂O). Затем амин может быть соединен с карбоновой кислотой общей формулы (A-2) в стандартных условиях образования амида с получением соединения общей формулы (B2-2).

Схема С



[0123] Соединение общей формулы (B-1) может быть получено, как показано на схеме С. Альдегид общей формулы C-1 (PG¹ может представлять собой защитную группу азота, например –Boc) и изонитрил общей формулы (C-2) в присутствии карбоновой кислоты (например, бензойной кислоты) можно конденсировать в реакции типа реакции Пассерини для получения соединения общей формулы (C-3). После гидролиза можно получить соединение общей формулы (C-4). Группу PG¹ можно удалять, например путем обработки HCl, если PG¹ представляет собой Boc.

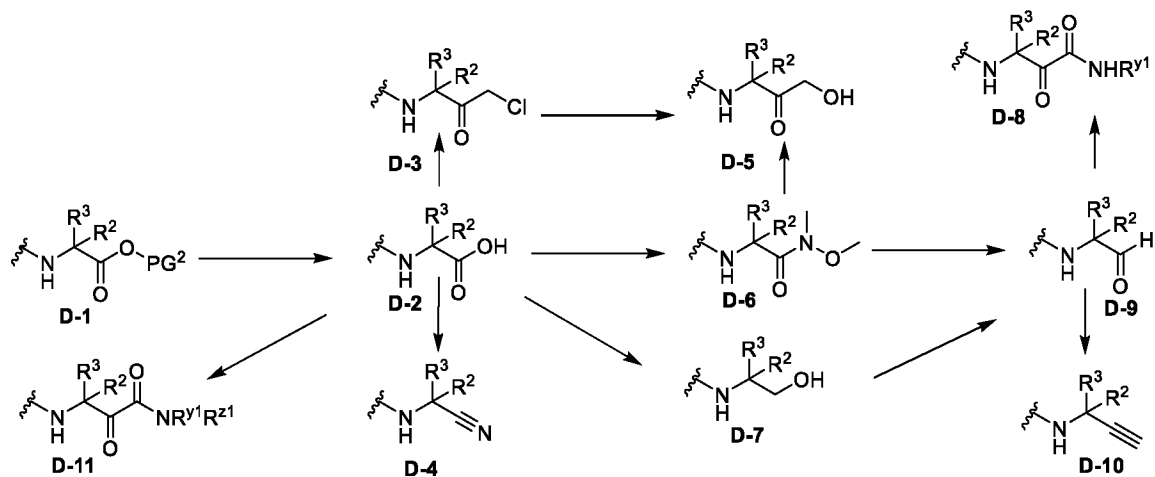
Схема C1



[0124] Аминокетон общей формулы (B2-1) может быть получен, как показано на схеме C1. Защищенная аминокислота общей формулы (C1-1) может быть преобразована в соответствующий амид Вайнреба в типичных условиях реакции связывания амидов. Добавление металлоорганического реагента к амиду Вайнреба с последующим выделением продукта приводит к получению кетона общей формулы (C1-3). Примером, в котором R может представлять собой бензил, является образование металлоорганического реагента путем смешивания Mg, HgCl₂ и простого бензилхлорметилового эфира с последующим добавлением к амиду Вайнреба общей формулы (C1-2) и с последующим выделением продукта насыщенным хлоридом аммония. Защитную группу (PG¹) можно удалять (например, если PG¹ представляет собой Boc, защитную группу можно удалять с помощью HCl), что приводит к образованию аминокетона общей формулы (B2-1). При использовании HCl для удаления защитных групп соединение общей формулы (B2-1) может быть получено в виде соли HCl. Примерами соединения C1-1 являются (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропановая кислота и (S)-2-((трет-

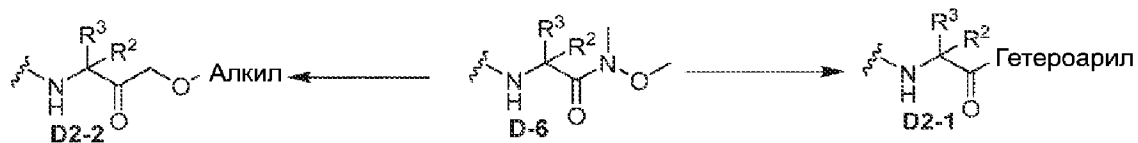
бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропановая кислота, полученная в синтезе промежуточных соединений и примере 42.

Схема D1



5

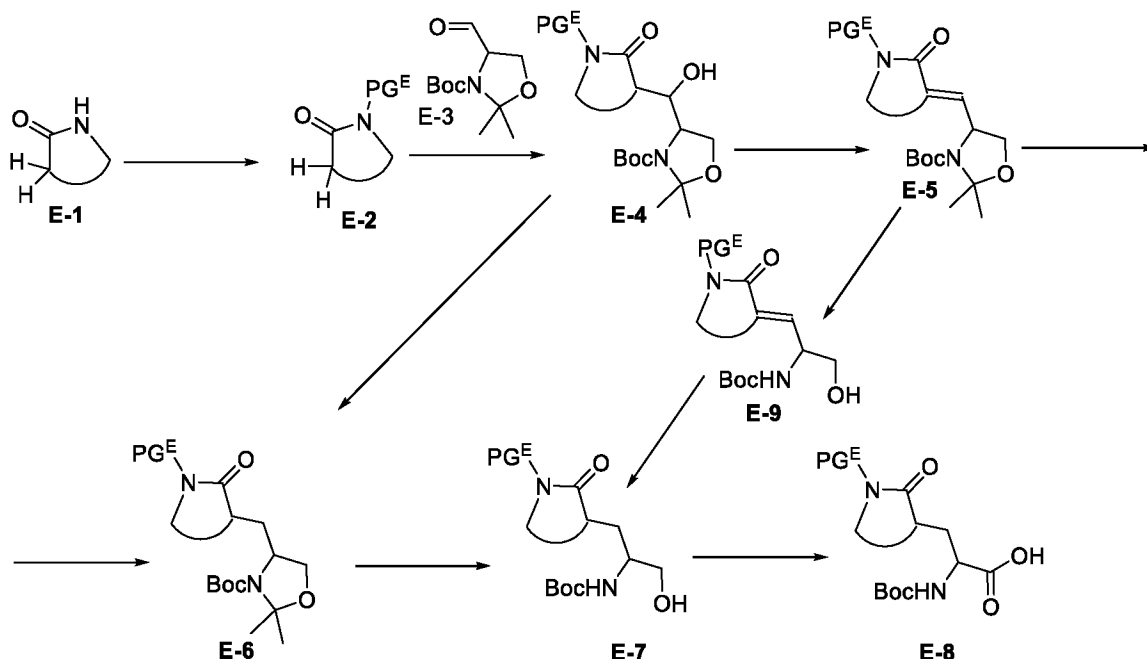
Схема D2



[0125] Другие превращения для R^1 , описанные в настоящем документе, показаны на схеме D1 и D2. На схемах D1 и D2 PG^2 представляет собой соответствующую защитную группу, а R^{z1} и R^{y1} являются частью кетоамида, описанного в настоящем документе применительно к R^1 .

10

Схема E

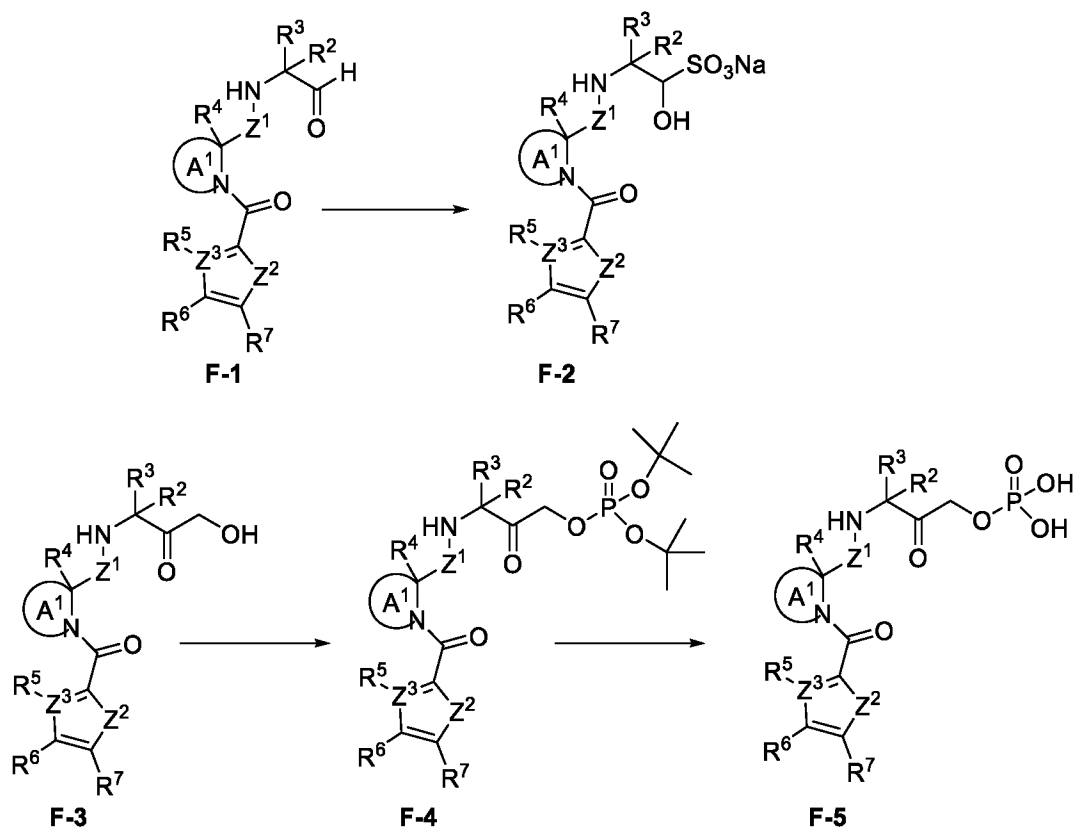


[0126] Способ получения подгруппы аминокислот общей формулы (E-8) описан на схеме E. Лактам общей формулы (E-1) может быть защищен подходящей защитной группой, PG^E. Примером такой

5 группы PG^E является Вос-группа. Для целей схемы E эта защитная группа может быть удалена на любой подходящей стадии; и, следовательно, PG^E может представлять собой водород для любого из соединений общих формул (E-4), (E-5), (E-6), (E-7), (E-8) и (E-9). Лактам общей формулы (E-2) можно вводить в реакцию с альдегидом общей формулы (E-3) (S- или R-альдегид Гарнера). Полученный спирт общей формулы (E-4) можно удалить с получением алкенового соединения общей формулы (E-5) (например, путем последовательного превращения гидрокси-группы в соответствующий мезилат с последующим удалением в щелочных условиях). Двойную связь можно восстанавливать (например, путем гидрирования под действием гомогенного или гетерогенного катализатора, необязательно диастереоселективного) с получением соединения общей формулы (E-6). За удалением ацетонида в соединении общей формулы (E-6) с заменой на Вос-защищенный аминокислотный спирт общей формулы (E-7) может далее следовать окисление до карбоновой кислоты общей формулы (E-8). Альтернативно в соединении общей формулы (E-5) с ацетонида можно удалять защитную группу с получением соединения общей формулы (E-9). Для получения соединения общей формулы (E-7) можно использовать восстановление двойной связи соединения общей формулы (E-9) (например, путем гидрирования под действием гомогенного или гетерогенного катализатора, необязательно диастереоселективного).

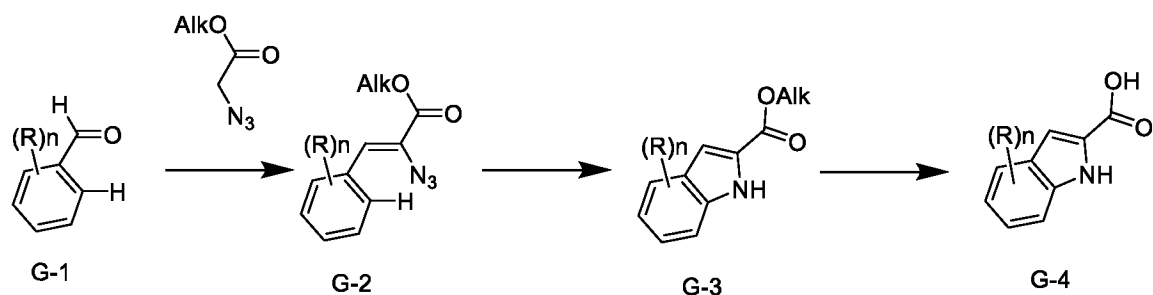
15 Соединение общей формулы (E-4) можно дезоксигенировать, например с помощью дезоксигенации Бартона, с получением соединения общей формулы (E-6). Можно использовать аналогичную стратегию синтеза, начиная с циклического сульфонида вместо лактама общей формулы (E-1).

Схема F



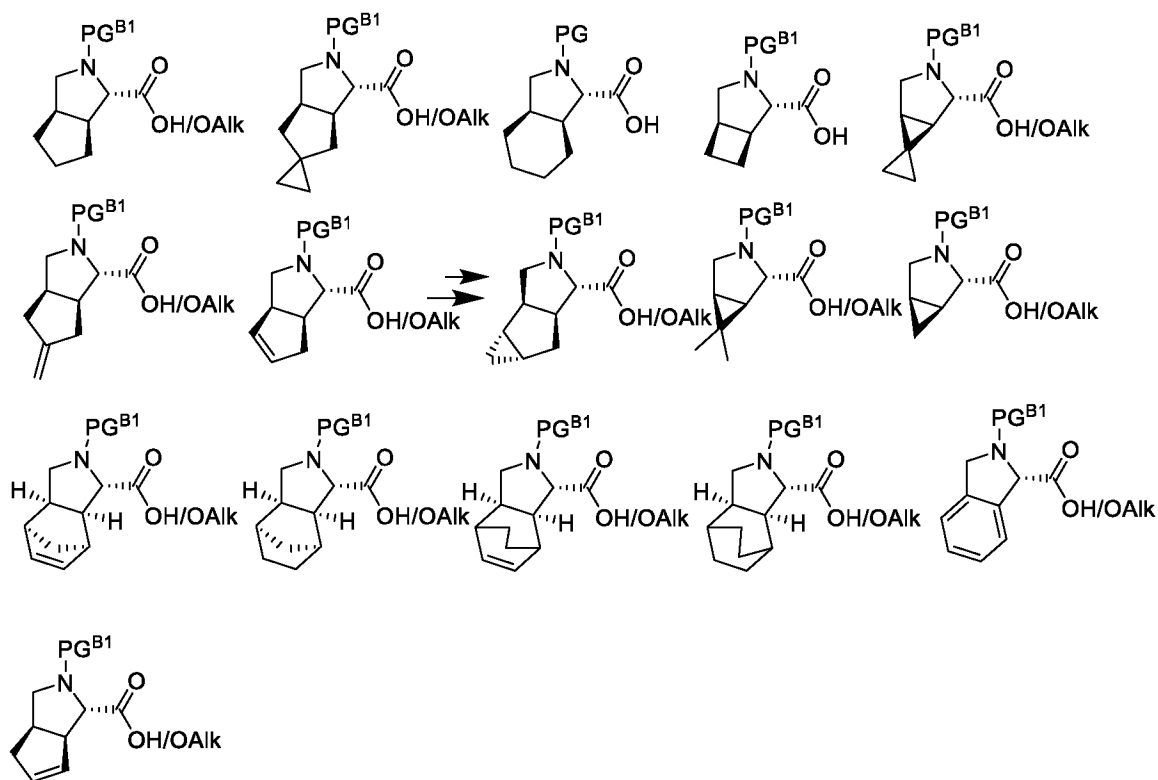
[0127] Соединения формулы (I) могут включать пролекарственные фрагменты. Способ включения пролекарственного фрагмента представлен на схеме F. Например, альдегид общей формулы (F-1) может быть преобразован в соответствующий бисульфитный аддукт общей формулы (F-2) путем обработки NaHSO_3 . Гидроксикетон общей формулы (F-3) может быть преобразован в соответствующий фосфат общей формулы (F-5), например путем обработки ди-трет-бутил N,N-дипропан-2-илфосфорамидитом и тетразолом с последующим окислением H_2O_2 , что может дать в результате соединение общей формулы (F-4). С соединения общей формулы (F-4) можно удалять защитные группы (например, посредством обработки TFA) с получением соединения общей формулы (F-5).

Схема G



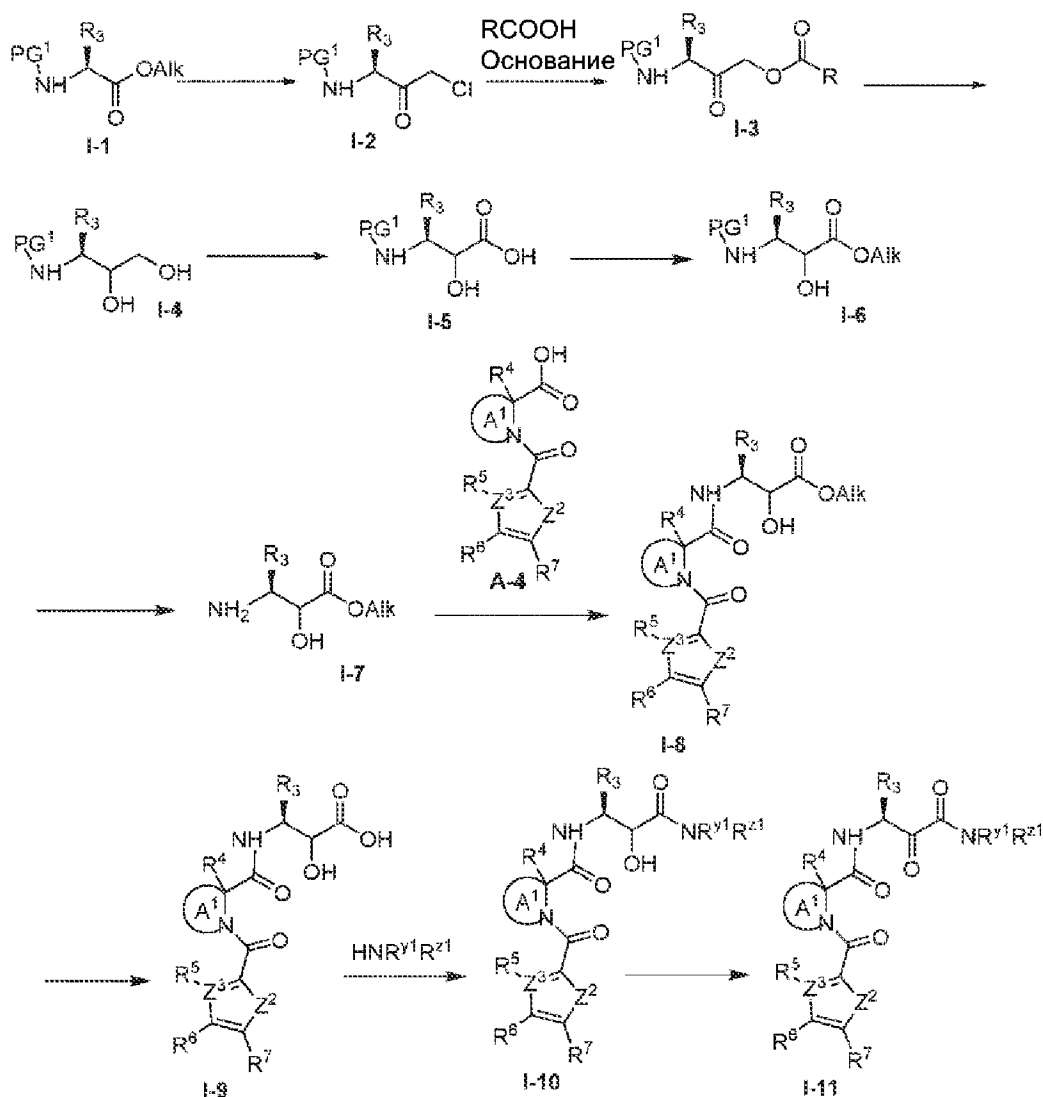
[0128] В качестве подгруппы карбоновой кислоты общей формулы (A-2), можно получать, среди прочих методик, индолкарбоновую кислоту общей формулы (G-4) посредством индольного синтеза Геметсбергера. На схеме G R представляет собой возможный (-ые) заместитель (-и), который (-ые) может (могут) присутствовать на показанном (-ых) кольце (-ах). Ароматический альдегид общей формулы (G-1) можно конденсировать с алкил (Alk) 2-азидоацетатом, например, под действием метоксида натрия в метаноле при -10 °С. Азид общей формулы (G-2) можно термически превращать в соединение общей формулы (G-3), например, путем нагревания при 120 °С в ксилоле. Алкильный (Alk) сложный эфир G-3 можно гидролизовать в карбоновую кислоту общей формулы (G-4), например путем обработки NaOH в ТГФ (THF) / H₂O. Эта методика может быть распространена на 5-, 6- и 7-азаиндолы, относящиеся к (G-4) (см. Roy et al., Synthesis 2005(16):2751-2757) и другим гетероарилам.

Схема Н



[0129] На схеме Н изображены несколько примеров аминокислот/сложных эфиров общих формул (A-1) и (B1-1). Примеры представляют собой, без ограничений, показанные производные пролина, полученные из промежуточных соединений или полученные в соответствии с методикой, описанной в Calaza et al., European Journal of Organic Chemistry (2015), 2015(8):1633-1658.

Схема I



[0130] На схеме 1 описан синтез соединения общей формулы (I-11), где R^{y1} и R^{z1} являются частью кетоамида, описанного в настоящем документе применительно к R^1 . Сложный аминокэфир общей формулы (I-1) (PG^1 может представлять собой защитную группу азота, например Boc, и Alk представляет алкильную группу) превращают в хлорметилкетон общей формулы (I-2). После вытеснения хлора карбоксилатной солью (например, R представляет собой фенил) и восстановления можно получить диол общей формулы (I-4). Селективное окисление первичного спирта (такого как TEMPO, $NaClO_2$ и $NaOCl$) приводит к получению α -гидроксикислоты общей формулы (I-5). α -гидроксикислота может быть преобразована в сложный α -гидроксиэфир общей формулы (I-6). PG^1 можно удалять, например, в кислых условиях, если PG^1 представляет собой Boc. Амин общей формулы (I-7) может быть соединен с карбоновой кислотой общей формулы (A-4) в присутствии соединительных агентов (таких как EDC и HOAt) и основания (такого как DIPEA) с получением соединения общей формулы (I-8). После гидролиза

сложного эфира соединение общей формулы (I-9) можно соединять с амином в типичных условиях образования амидной связи. Полученный α -гидроксамид общей формулы (I-10) может быть окислен с получением соединения общей формулы (I-11).

5 Фармацевтические композиции

[0131] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе (например, соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе), и фармацевтически приемлемый носитель, эксципиент или их комбинацию. Фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, подходит для применения в медицине и/или в ветеринарии.

[0132] Используемый в настоящем документе термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой широко используемый носитель, который облегчает захват многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

[0133] В настоящем документе термин «разбавитель» относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, который не имеет фармакологической активности, но может быть фармакологически необходимым или желаемым. Например, разбавитель можно использовать для увеличения объема мощного лекарственного средства, масса которого слишком мала для производства и/или введения. Кроме того, это может быть жидкость для растворения лекарственного средства для введения посредством инъекции, проглатывания или ингаляции. Общеупотребительной формой разбавителя в данной области является буферный водный раствор, такой как, без ограничений, фосфатно-солевой буферный раствор, который имитирует состав человеческой крови.

[0134] В настоящем документе термин «эксципиент» относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для обеспечения, без ограничений, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтеграционной способности и т. п. композиции. «Разбавитель» представляет собой тип эксципиента.

[0135] Надлежащий состав зависит от выбранного способа введения. Специалисту в данной области известны методики составления и введения описанных в настоящем документе соединений. В данной области существует множество методик введения соединения, включая, без ограничений, пероральное, ректальное, местное, аэрозольное, инъекционное, ингаляционное и парентеральное введение, включая внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, интратекальные, прямые интравентрикулярные, интраперитонеальные, интраназальные и интраокулярные инъекции. Фармацевтические композиции можно по существу оптимизировать для конкретного предполагаемого для них способа введения.

[0136] Соединение можно также вводить местным, а не системным способом, например посредством инъекции соединения непосредственно в инфицированную область, часто в виде депо или

составов с замедленным высвобождением. Более того, соединение можно вводить в системе нацеленной доставки лекарственного средства, например в липосоме, покрытой тканеспецифичным антителом. Липосомы могут быть нацелены на орган и избирательно поглощены им.

[0137] Описанные в настоящем документе фармацевтические композиции можно получить способом, который сам по себе известен, например посредством общеупотребительных процессов смешивания, растворения, гранулирования, создания драже, растирания, эмульгирования, инкапсуляции, включения или таблетирования. Многие из соединений, используемых в описанных в настоящем документе фармацевтических композициях, могут быть предусмотрены в виде солей с фармацевтически совместимыми противоионами.

Способы применения

[0138] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий коронавирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения коронавирусной инфекции.

[0139] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения коронавирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения коронавирусной инфекции.

[0140] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации коронавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации коронавируса. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации коронавируса.

[0141] В некоторых вариантах осуществления коронавирус может представлять собой α -коронавирус или β -коронавирус. В некоторых вариантах осуществления коронавирус может быть выбран из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

[0142] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий пикорнавирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения пикорнавирусной инфекции.

[0143] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения пикорнавирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как

описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции. Еще другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения пикорнавирусной инфекции.

[0144] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации пикорнавируса, который может включать приведение клетки, инфицированной пикорнавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации пикорнавируса. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации пикорнавируса.

[0145] В некоторых вариантах осуществления пикорнавирус может представлять собой риновирус, включая риновирус А, В и/или С. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, может использоваться для лечения одного или серотипов риновируса.

[0146] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать введение субъекту, определенному как страдающий норовирусной инфекцией, эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции. Другие варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей соединение или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, для лечения норовирусной инфекции.

[0147] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения норовирусной инфекции, который может включать приведение клетки, инфицированной

норовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции. Еще другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к использованию соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения норовирусной инфекции.

[0148] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу ингибирования репликации норовируса, который может включать приведение клетки, инфицированной норовирусом, в контакт с эффективным количеством соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для ингибирования репликации норовируса. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для ингибирования репликации норовируса.

[0149] Некоторые варианты осуществления, описанные в настоящем документе, относятся к способу лечения респираторного заболевания, развившегося из-за инфекции коронавирусом и/или пикорнавирусом, который может включать введение субъекту, страдающему от респираторного заболевания, и/или приведение клетки, инфицированной коронавирусом или пикорнавирусом, у субъекта, страдающего от респираторного заболевания, в контакт с эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, или фармацевтической композицией, содержащей эффективное количество соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, при производстве лекарственного средства для лечения респираторного заболевания, обусловленного коронавирусом и/или пикорнавирусной инфекцией, эффективным количеством соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Другие описанные в настоящем документе варианты осуществления относятся к применению соединения или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения

или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, для лечения респираторного заболевания, обусловленного коронавирусной и/или пикорнавирусной инфекцией.

[0150] Субъект, инфицированный коронавирусом, может быть бессимптомным. Коронавирусная инфекция может проявляться через один или более симптомов. Примеры симптомов включают, без ограничений, кашель, боль в горле, насморк, чихание, головную боль, высокую температуру, одышку, миалгию, боль в животе, усталость, затруднение дыхания, устойчивую боль или сдавливание в груди, сложности с пробуждением, потерю обоняния и вкуса, боли в мышцах и суставах, озноб, тошноту или рвоту, заложенность носа, диарею, кровохаркание, конъюнктивальную гиперемию, образование мокроты, стеснение в груди и/или учащенное сердцебиение. Коронавирусная инфекция может вызывать осложнения. Не имеющий ограничительного характера перечень осложнений включает, без ограничений, синусит, отит среднего уха, пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, распространенную внутрисосудистую коагуляцию, перикардит и/или отказ почек.

[0151] Как и в случае с коронавирусом, субъект, инфицированный пикорнавирусом, может быть бессимптомным. Альтернативно у субъекта может проявляться один или более симптомов. Примеры симптомов пикорнавирусной инфекции включают, без ограничений, асептический менингит, сыпь, конъюнктивит, насморк, головную боль, кашель, высокую температуру, боль в горле, боль в области груди и/или живота, а также паралич. Как описано в настоящем документе, у субъектов, инфицированных норовирусом, могут проявляться один или более симптомов, включая, без ограничений, тошноту, диарею без крови, рвоту и боль в области живота. Примером осложнения, которое может быть связано с норовирусной инфекцией, является дегидратация, включая тяжелую дегидратацию.

[0152] Различные индикаторы для определения эффективности способа лечения коронавирусной, пикорнавирусной и/или норовирусной инфекции также известны специалистам в данной области. Примеры подходящих индикаторов включают, без ограничений, снижение вирусной нагрузки, на что указывает снижение количества коронавирусов (или нагрузки) (например, снижение до $< 10^5$ копий/мл в сыворотке), снижение вирусной нагрузки в плазме крови, уменьшение репликации вирусов, уменьшение времени до достижения сероконверсии (вирус не обнаруживается в сыворотке пациента), увеличение частоты устойчивого вирусологического ответа на терапию, уменьшение заболеваемости или смертности как клинических исходов, уменьшение потребности в ИВЛ и/или общего времени на ИВЛ, снижение частоты госпитализаций и/или уменьшение времени пребывания в ICU (блоке интенсивной терапии) и/или стационаре.

[0153] Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечащий», «лечение», «терапевтический» и «терапия» не обязательно означают полное излечение или устранение заболевания или состояния. Любое облегчение любых нежелательных признаков и симптомов заболевания или состояния в любой степени можно рассматривать как лечение и/или терапию. Более того, лечение может включать действия, из-за которых общее самочувствие или внешний вид субъекта могут стать хуже.

[0154] В контексте настоящего документа термин «субъект» относится к животному, которое является объектом лечения, наблюдения или эксперимента. К «животным» относятся холоднокровные и

теплокровные позвоночные и беспозвоночные, такие как рыбы, моллюски, рептилии, и, в частности, млекопитающие. К «млекопитающим» относятся, без ограничений, мыши, крысы, кролики, морские свинки, собаки, кошки, овцы, козы, коровы, лошади, верблюды, не являющиеся человеком приматы, такие как обезьяны, шимпанзе и человекообразные обезьяны, и, в частности, люди. В некоторых вариантах осуществления субъект может представлять собой человека, например человека в возрасте 60 лет или старше.

[0155] Термин «эффективное количество» используют для обозначения количества активного соединения или фармацевтического агента, вызывающего указанный биологический или медицинский ответ. Например, терапевтически эффективное количество соединения может представлять собой количество, необходимое для ослабления или облегчения симптомов заболевания или продления жизни субъекта, получающего лечение. Такая реакция может происходить в ткани, системе, животном или человеке и включает в себя ослабление признаков или симптомов подлежащего лечению заболевания. Определение эффективного количества хорошо известно специалистам в данной области в свете представленного в настоящем документе описания. Эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, которое требуется в качестве дозы, будет зависеть от способа введения, вида подвергающегося лечению животного, включая человека, и физических характеристик конкретного рассматриваемого животного. Дозу можно оптимизировать для достижения желательного эффекта, но эта процедура будет зависеть от таких факторов, как вес тела, режим питания, одновременно принимаемые лекарственные препараты и другие факторы, которые будут очевидны специалистам в области медицины.

[0156] В некоторых вариантах осуществления субъект может быть бессимптомным, например субъект может быть инфицирован коронавирусом, но у него не проявляются какие-либо симптомы вирусной инфекции. В некоторых вариантах осуществления субъект может иметь уже присутствующую патологию, такую как астма, гипертензия, субъекты с нарушением иммунитета (например, субъекты с раком, ВИЧ и/или генетическим иммунодефицитом, субъекты с трансплантацией костного мозга, субъекты с трансплантацией солидных органов, субъекты с введенными стволовыми клетками для лечения рака и/или субъекты, принимающие пероральные или внутривенные кортикостероиды или другие лекарственные средства, называемые иммуносуппрессантами), заболевание печени, субъекты, подверженные риску тяжелой болезни, хроническое заболевание почек, подлежащее лечению путем диализа, хроническое заболевание легких, диабет, гемоглобиновые нарушения, серьезные патологии сердца (например, сердечная недостаточность, заболевание коронарных артерий, врожденный порок сердца, кардиомиопатии и легочная гипертензия), тяжелое ожирение (например, субъекты с индексом массы тела (ИМТ) 40 или выше) и люди, проживающие в домах для престарелых или инвалидов или в учреждениях длительного ухода. Дополнительные примеры и/или дополнительную информацию предоставляет Центр контроля и профилактики заболеваний США (CDC) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/groups-at-higher-risk.html>).

[0157] Соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить после инфицирования субъекта коронавирусом.

Дополнительно и/или альтернативно соединение, описанное в настоящем документе, включая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, можно вводить профилактически.

[0158] Примеры агентов, которые были использованы для лечения коронавирусной инфекции, включают ремдесивир. Однако могут присутствовать недостатки, связанные с соединениями, используемыми для лечения коронавируса, включая, без ограничений, один или более неблагоприятных побочных эффектов, потребность в подкожном введении и/или высокую стоимость. Потенциальные преимущества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли могут представлять собой менее неблагоприятные побочные эффекты, задержку возникновения неблагоприятного побочного эффекта и/или уменьшение тяжести неблагоприятного побочного эффекта.

[0159] Коронавирусную инфекцию можно лечить путем ингибирования определенных механизмов. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может быть избирательным в отношении протеазы коронавируса. Например, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль может быть избирательным в отношении протеазы коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, например с одной или более протеазами организма-хозяина, выбранными из катепсина L, катепсина B, катепсина D, лейкоцитарной эластазы, химотрипсина, трипсина, тромбина, пепсина, каспазы 2, эластазы и кальпаина. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в данном документе) может быть > 2-кратной. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в данном документе) может быть > 10-кратной. В некоторых вариантах осуществления избирательность в отношении протеазы коронавируса в сравнении с протеазой организма-хозяина (такой как описанные в данном документе) может быть > 100-кратной.

[0160] Исследования показали, что проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени представляет собой процесс, который может быть опосредован множеством протеаз, включая цистеиновые катепсины L и/или трансмембранную протеазу серина 2 (TMPRSS2) (Shang et al., PNAS (2020) 117:11727, и Hoffmann et al., Cell (2020) 181:271-280). Ингибитор катепсина L K11777, который не обладает ингибирующим эффектом в отношении 3CLpro, может приводить к эффективному ингибированию SARS-CoV-2 в клетках VeroE6, A549-ACE2 и/или HeLa-ACE2 (Mellott et al., bioRxiv (2020) 2020.2010.2023.347534). Также было показано, что мощный противовирусный эффект K11777 устраняется, если в A549-ACE2 экспрессировалась TMPRSS2 (Steuten et al., bioRxiv (2020) 2020.2011.2021.392753). Побочная активность ингибиторов 3CLpro, например в отношении катепсина L, может привести к неточной оценке роли 3CLpro-компонента в действии соединения на клетки. В качестве примера соединение, описанное в настоящем документе (такое как соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль), может иметь большую избирательность в отношении протеазы коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, такой как катепсин L. Избирательность может быть определена специалистами в данной области, например, с использованием значений IC_{50} и/или K_i . В некоторых вариантах

осуществления соединения, описанное в настоящем документе, не ингибирует катепсин L в значительной степени (например, $IC_{50} \geq 10\ 000\ \text{nM}$ или $> 3,3\ \mu\text{M}$), но ингибирует протеазу коронавируса (например, SARS-Cov-2 3C_{pro}).

5 [0161] Недостатком противовирусного лечения может быть развитие резистентности, включая перекрестную резистентность. Резистентность может быть причиной неэффективности лечения. В контексте настоящего документа термин «резистентность» относится к штамму вируса, проявляющему замедленный, уменьшенный и/или нулевой ответ на противовирусный агент. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемая соль, как описано в настоящем документе, может быть предложено субъекту, инфицированному штаммом коронавируса, который 10 невосприимчив к одному или более другим противовирусным агентам. В некоторых вариантах осуществления развитие резистентных к коронавирусу штаммов замедляется, при лечении субъекта соединением или его фармацевтически приемлемой солью, описанными в настоящем документе, по сравнению с развитием резистентного штамма коронавируса при лечении одним или более другими противовирусными агентами.

15

Комбинированные терапии

[0162] В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно применять в комбинации с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) для лечения и/или ингибирования репликации 20 коронавируса. Дополнительные агенты включают, без ограничений, ингибитор ACE, антикоагулянт, противовоспалительное средство, блокатор рецепторов ангиотензина (ARB), антистрептолизин O (ASO), плазму выздоравливающих от Covid-19, ингибитор проникновения, антагонист H_2 -помпы, H-проводящий канал, ингибитор протеазы ВИЧ, ингибитор HMG-CoA редуктазы, иммунноглобулин, иммуносупрессор, иммунотерапевтический агент, моноклональное антитело, ингибитор нейраминидазы, нуклеозидный 25 ингибитор, нуклеозид-аналоговый ингибитор, ингибитор полимеразы, ингибитор протеазы, миРНК, статин, активатор тканевого плазминогена, антибиотик, противомикробное средство и вакцину. Примеры дополнительных агентов включают аскорбиновую кислоту, анакин, азитромицин, балоксавир, барицитиниб, хлорохина фосфат, колхицин, кортикостероид, эпопростенол, фамотидин, фавипиравир, IGIV, интерферон (например, рекомбинантный интерферон альфа 2b, IFN- α и/или PEG-IFN- α -2a), IVIG, 30 ивермектин, γ -глобулин, лопинавир, метилпреднизолон, молнупиравир (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамид, нитазоксанид, оксид азота, оселтамивир, перамивир, RANTES, рибавирин, ремдесивир, руксолитиниб, сарилумаб, силтуксимаб, сиролimus, статин, такролимус, занамивир, касиривимаб, имдевимаб, бамланивимаб, этесевимаб и молнупиравир.

[0163] В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе, можно вводить вместе с одним или более 35 дополнительным (-ыми) агентом (-ами) в одной фармацевтической композиции. В некоторых вариантах осуществления соединения или его фармацевтически приемлемую соль можно вводить с одним или более

дополнительным (-ыми) агентом (-ами) в виде двух или более отдельных фармацевтических композиций. Кроме того, порядок введения соединения или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе, с одним или более дополнительным (-ыми) агентом (-ами) может варьироваться.

5

ПРИМЕРЫ

[0164] В дополнительных примерах более подробно описаны дополнительные варианты осуществления, которые не предназначены для какого-либо ограничения объема формулы изобретения.

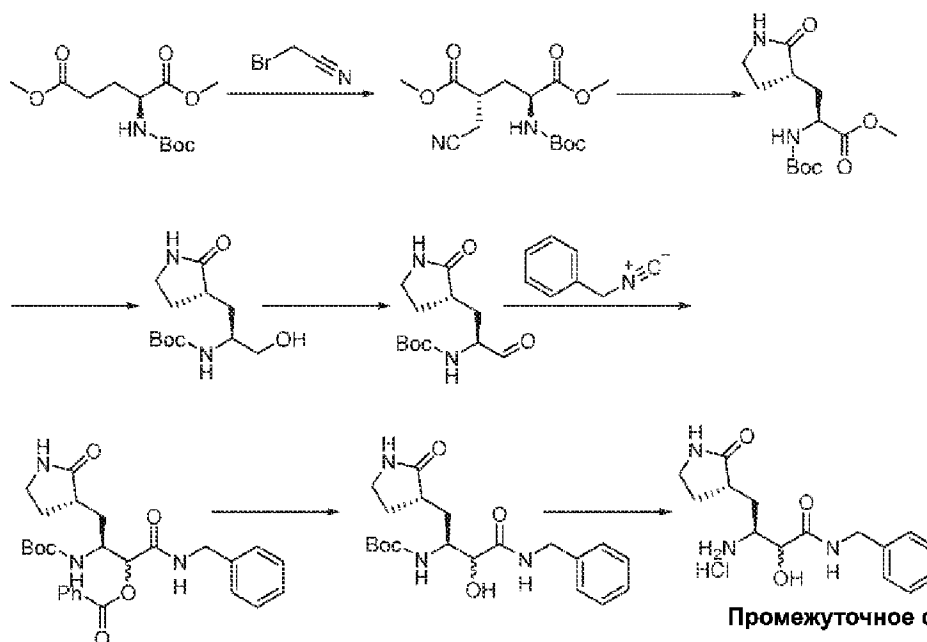
10

ПРИМЕР 1 СОЕДИНЕНИЯ

[0165] Соединения формулы (I), а также их фармацевтически приемлемые соли, могут быть получены различными способами, включая схемы синтеза, показанные и описанные в настоящем документе, которые представлены ниже. Специалисты в данной области могут выявить модификации описанных способов синтеза и предложить способы на основе приведенных в настоящем документе описаний; все такие модификации и альтернативные пути входят в объем формулы изобретения.

СИНТЕЗ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Промежуточное соединение 1



Промежуточное соединение 1

20

[0166] К смеси 1,5-диметил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пентандиоата (75,0 г, 272 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (1,2 л) добавляли по каплям литий-бис(триметилсилил)амид (599 мл, 599 ммоль, 2,2 экв.) при -78 °С в атмосфере N₂. После перемешивания в течение 1 ч при -78 °С добавляли 2-бромацетонитрил (35,9 г, 300 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при -78 °С в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили метанолом (200 мл) и соляной кислотой (1,00 л, 2М). Смесь экстрагировали этилацетатом (ЕА) (3 x 1,20 л). Органические слои объединяли, промывали соевым

25

раствором (2 x 1,20 л), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. После удаления дихлорметана неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (2,00 л) и вносили в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (200 г). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью этилацетат (ЕА) : простой петролейный эфир (РЕ) (0% ~ 50% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции 35% – 37% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,5-диметил(2S,4R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(цианометил)пентандиоата (65,2 г, 69%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 215 [M-100+H]⁺.

5 [0167] К смеси 1,5-диметил(2S,4R)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-4-(цианометил)пентандиоата (65,2 г, 207 ммоль, 1,0 экв.) в смеси метанол (650 мл) : хлороформ (65 мл) добавляли диоксид платины (6,59 г). Смесь перемешивали в течение 36 ч при комнатной температуре (комн. темп.) в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали метанолом (200 мл). К фильтрату добавляли карбонат натрия (48,8 г, 460 ммоль, 2,2 экв.) и смесь

10 нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (1,50 л). После удаления дихлорметана готовили суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (150 г). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% – 20% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 12% – 13% метанол : дихлорметан были

15 выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (30,8 г, 37%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 187 [M-100+H]⁺.

20 [0168] К смеси метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (29,0 г, 101 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (1,00 л) добавляли по каплям боргидрид лития (253 мл, 506 ммоль, 5,0 экв., 2 М в тетрагидрофуране) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (500 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ : изопропиловый спирт (5 : 1, 3 x 500 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 500 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

25 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (600 мл). После удаления дихлорметана готовили суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (60 г). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 20% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 13% – 14%

30 метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (24,2 г). Неочищенный продукт растирали со смесью ЕА : n-гексан (300 мл/60 мл) с получением трет-бутил-п-

35

[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (12,4 г, 45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 159 [M-100+H]⁺.

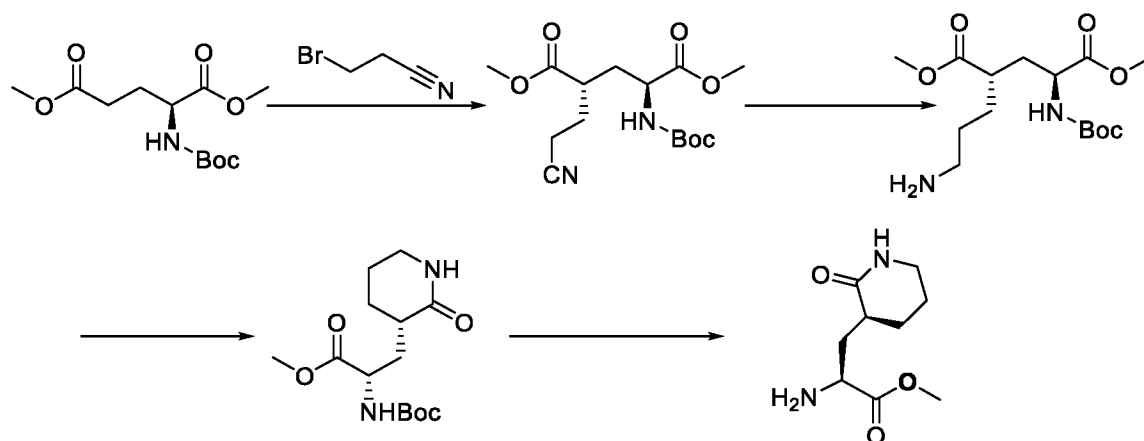
5 [0169] К смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (7,00 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (100 мл) добавляли бикарбонат натрия (2,28 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) и периодинан Десса-Мартина (11,5 г, 27,1 ммоль, 1,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС (ИЭР, m/z): 257 [M+H]⁺.

10 [0170] К вышеуказанной смеси добавляли (изоцианомил)бензол (3,81 г, 32,5 ммоль, 1,2 экв.) и бензойную кислоту (21,5 г, 176 ммоль, 6,5 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (200 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и соевым раствором (2 x 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (200 мл). После удаления дихлорметана готовили суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (20 г). Образец
15 очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 20% в течение 30 мин). Собранные при 12% – 13% метанол : дихлорметан фракции были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением
20 (S)-1-(бензиламино)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1-оксо-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил бензоата (9,70 г, 67%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 496 [M+H]⁺.

[0171] К смеси (S)-1-(бензиламино)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-1-оксо-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил бензоата (8,20 г, 16,5 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуран (70 мл) : вода (70 мл) добавляли литиумол (793 мг, 33,1 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (150 мл) и смесь экстрагировали ЕА (3 x 200 мл). Органические слои
25 объединяли, промывали соевым раствором (2 x 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (200 мл). После удаления дихлорметана готовили суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (15 г). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и
30 элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 20% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 15% – 17% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-илкарбамат (5,60 г, 83%) в виде твердого
35 вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29–8,39 (м, 1H), 7,51–7,62 (м, 1H), 7,17–7,34 (м, 5H), 6,13–6,67 (м, 1H), 5,68–5,75 (м, 1H), 4,21–4,41 (м, 2H), 3,80–4,05 (м, 2H), 3,03–3,22 (м, 2H), 2,04–2,35 (м, 2H), 1,82–1,99 (м, 1H), 1,56–1,73 (м, 1H), 1,36–1,45 (м, 9H), 0,90–1,34 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 392 [M+H]⁺.

[0172] К смеси трет-бутил-(S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-илкарбамата (5,50 г, 14,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) : EA (67,5 мл) добавляли HCl (14,1 мл, 56,2 ммоль, 4,0 экв., 4 М в диоксане) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида гидрохлорида (5,2 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 292 [M+H]⁺.

Синтез метил (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноата



[0173] В трехгорлую круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали диметил(трет-бутоксикарбонил)-L-глутамат (50,0 г, 182 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (500 мл) в атмосфере N₂. По каплям добавляли литий-бис(триметилсилил)амид (363 мл, 363 ммоль, 2,0 экв., 1 М в ТГФ) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре -78 °С. По каплям добавляли 3-бромпропаннитрил (48,7 г, 363 ммоль, 2,0 экв.) при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре -78 °С. Реакционную смесь гасили предварительно охлажденным метанолом (75 мл) и предварительно охлажденной уксусной кислотой в ТГФ (12,5 мл/100 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при -78 °С. Реакционную смесь оставляли нагреваться до 0 °С и концентрировали при пониженном давлении. Смесь растворяли в EA (200 мл), промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (4 : 6) с получением диметил(2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-цианозтил)пентандиоата (19 г, 29%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 329 [M+H]⁺.

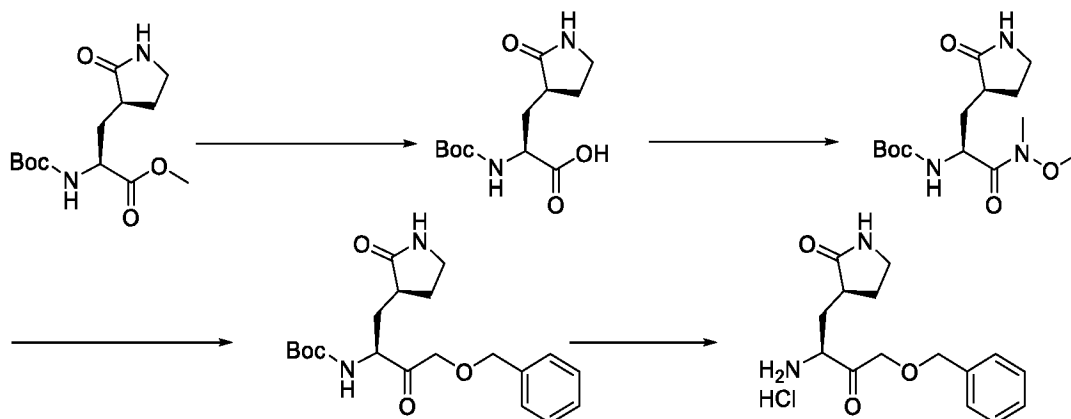
[0174] В круглодонную колбу объемом 1000 мл помещали диметил(2S,4S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(2-цианозтил)пентандиоат (27,6 г, 84,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (300 мл). Добавляли хлороформ (30 мл) и диоксид платины (2,70 г). Содержимое колбы помещали в атмосферу H₂ (3 атм). Реакционную смесь перемешивали в течение 36 ч при комн. темп. Твердые вещества фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением

диметил(2S,4S)-2-(3-аминопропил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоата (30 г, 89% (ELSD)) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 333 $[M+H]^+$.

[0175] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали диметил(2S,4S)-2-(3-аминопропил)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентандиоат (28 г, 84,2 ммоль, 1,0 экв.), метанол (250 мл) и карбонат натрия (19,6 г, 185 ммоль, 2,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 70 °С. Твердое вещество фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли ЕА (50 мл), промывали водой (2 x 20 мл), промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : дихлорметан (2 : 3), затем метанолом : дихлорметаном (4 : 96) с получением метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноата (7,2 г, 27%) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 301 $[M+H]^+$.

[0176] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноат (1,0 г, 3,33 ммоль, 1,0 экв.), дихлорметан (10 мл). По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил(S)-2-амино-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноата (0,7 г, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 201 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-3-((S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил)пирролидин-2-она гидрохлорида



20

[0177] К смеси метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (4,00 г, 14,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид натрия (19 мл, 57,0 ммоль, 4,0 экв., 3 М в воде). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и доводили pH до 6 при помощи HCl (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропановой кислоты (3,56 г, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

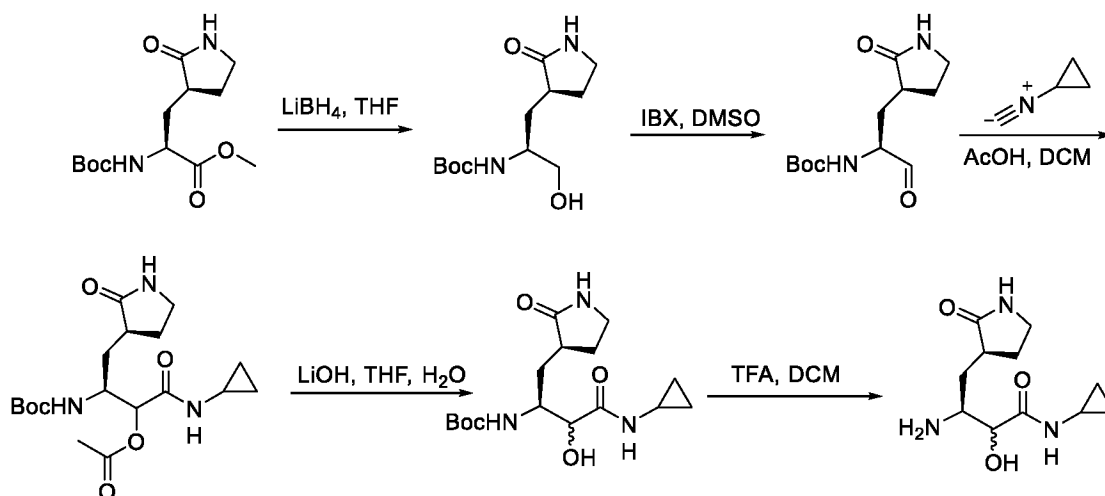
25

[0178] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропановой кислоты (3,56 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (50 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,28 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.), N-метилморфолин (3,97 г, 39,0 ммоль, 3,0 экв.), 1-гидроксibenзотриазол (1,77 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодинимид гидрохлорид (2,76 г, 14,4 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в атмосфере N₂. Реакцию гасили водой (40 мл). Органические слои промывали HCl (2 x 40 мл, 1 М), водой (40 мл), насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (2 x 40 мл) и соевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(1S)-1-[метокси (метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (3,43 г, 81%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0179] К смеси магния (2,36 г, 97,0 ммоль, 9,0 экв.) и дихлорида ртути (1,76 г, 6,47 ммоль, 0,6 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли бензилхлорметиловый эфир (15,2 г, 97,0 ммоль, 9,0 экв.) при -45 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре от -45 °С до 5 °С. Затем смесь охлаждали до -45 °С и добавляли трет-бутил-N-[(1S)-1-[метокси (метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамат (3,40 г, 10,8 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (200 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (100 мл). Получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (10 г) и затем загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 5% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 3% – 4% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамата (2,15 г, 45%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,30–7,42 (м, 5H), 6,21 (с, 1H), 5,82 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,52–4,69 (м, 3H), 4,18–4,37 (м, 2H), 3,23–3,34 (м, 2H), 2,32–2,54 (м, 2H), 1,72–2,06 (м, 3H), 1,44 (с, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 277 [M-100+H]⁺.

[0180] К смеси трет-бутил-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамата (800 мг, 2,125 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли HCl (8 мл, 4М в 1,4-диоксане) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пирролидин-2-она гидрохлорида (664 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 277 [M+H]⁺.

Синтез (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида



[0181] К перемешиваемой смеси метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (3,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли по каплям боргидрид лития (26,2 мл, 52,4 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Затем смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали смесью изопропанол : трихлорметан (1 : 5, 4 x 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (19 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,6 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт осаждали путем добавления РЕ : ЕА (4 : 1, 40 мл) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,4 г, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 259 [M+H]⁺.

[0182] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,4 г, 9,29 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (40 мл) добавляли 2-йодбензойную кислоту (7,80 г, 27,8 ммоль, 3,0 экв.) частями при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем подщелачивали до pH = 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия (водн.). Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (4 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,5 г, 63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 257 [M+H]⁺.

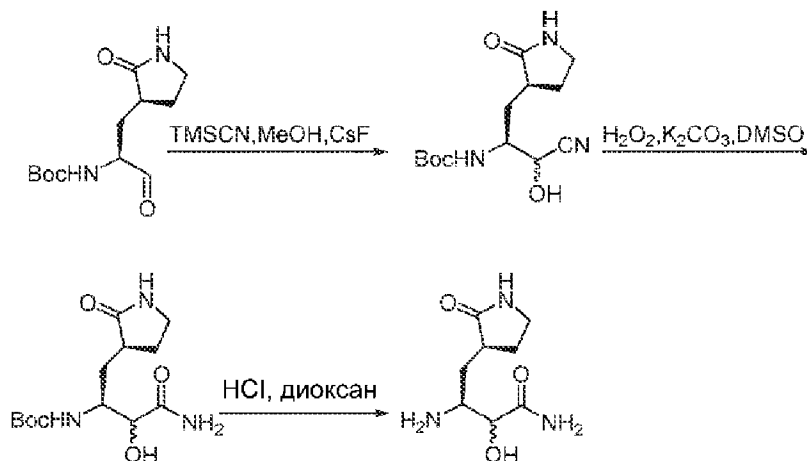
[0183] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (900 мг, 3,51 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли изотианоциклопропан (471 мг, 7,02 ммоль, 2,0 экв.) и уксусную кислоту (633 мг, 10,5 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч и концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (49 : 1) с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (820 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 384 $[M+H]^+$.

- 5 **[0184]** К перемешиваемой смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (810 мг, 2,11 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли гидроксид лития (253 мг, 10,5 ммоль, 5,0 экв., в воде 8 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь подкисляли до pH = 6 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (4 x 60 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (680 мг, 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 342 $[M+H]^+$.

- 15 **[0185]** К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (400 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (290 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 242 $[M+H]^+$.

Синтез (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида



20

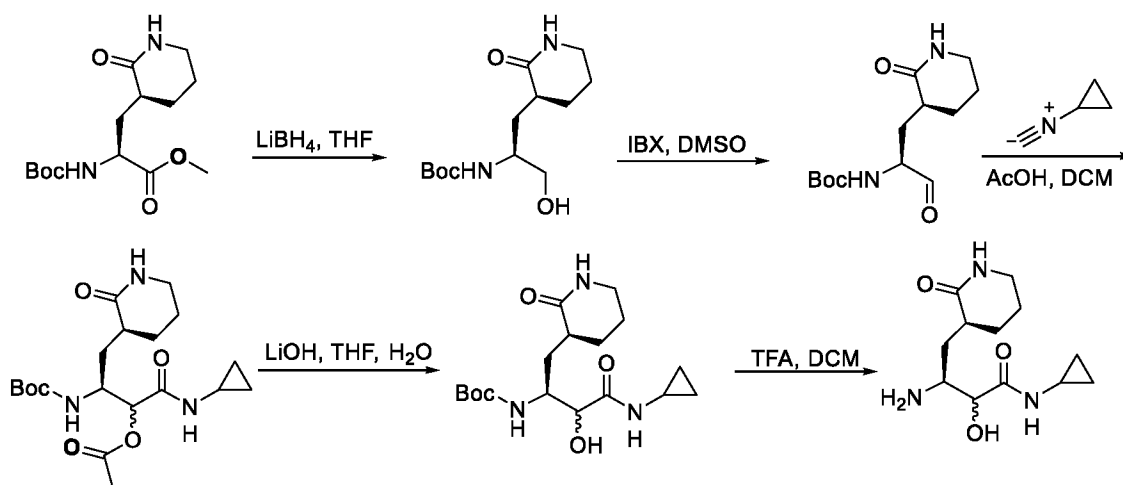
- 25 **[0186]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,8 г, 7,02 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (21 мл) добавляли CsF (0,53 г, 3,51 ммоль, 0,5 экв.), а затем медленно добавляли триметилсилилцианид (0,84 г, 8,43 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (6 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (9 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-циано-1-гидрокси-3-[(3S)-2-

оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,3 г, 49%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 284 $[M+H]^+$.

[0187] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-циано-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,2 г, 4,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (13 мл) добавляли K_2CO_3 (1,17 г, 8,47 ммоль, 2,0 экв.) и H_2O_2 (0,72 г, 21,2 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (5 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью вода : MeCN (9 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (460 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 302 $[M+H]^+$.

[0188] Раствор трет-бутил-N-[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (460 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (6 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (300 мг, 68%) в виде твердого вещества почти белого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202 $[M+H]^+$.

Синтез (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутанамида



[0189] К раствору метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (3 г, 9,99 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли раствор боргидрида лития (10 мл, 19,9 ммоль, 2,0 экв., 2 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, а затем реакцию гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием смеси изопропанол : трихлорметан (1 : 3, 3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью DCM : MeOH (9 : 1) с

получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,0 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 273 $[M+H]^+$.

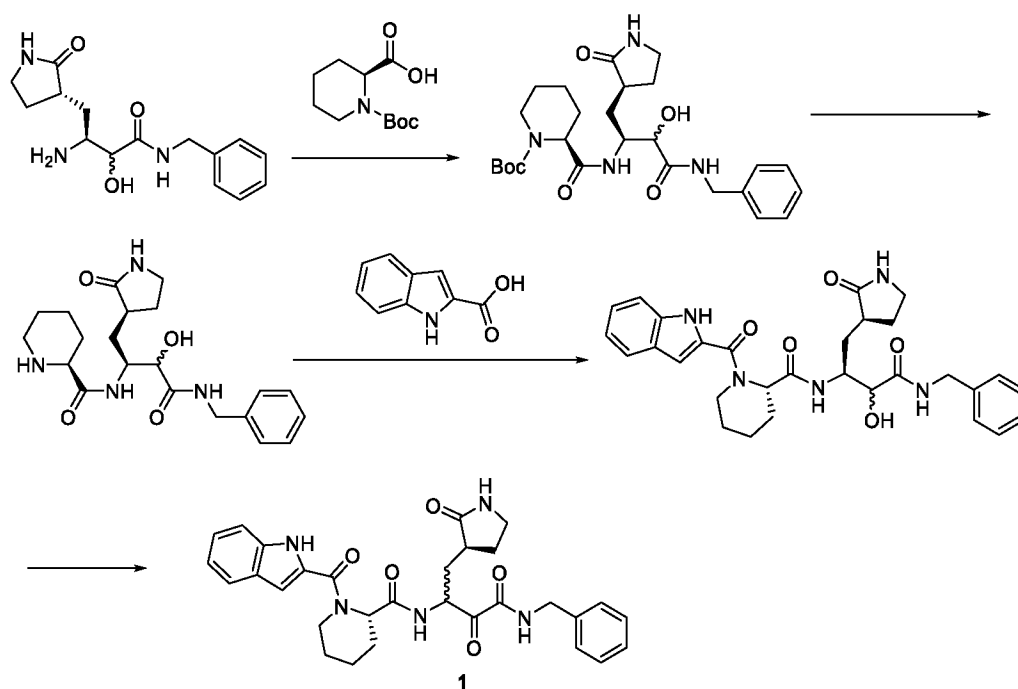
5 **[0190]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (2,0 г, 7,34 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (20 мл) добавляли 2-йодбензойную кислоту (4,10 г, 14,7 ммоль, 2,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение ночи, а затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (4 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (неочищенный, 1,3 г, 67%) в виде
10 белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 271 $[M+H]^+$.

[0191] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (1,3 г, 4,80 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли AcOH (866 мг, 14,4 ммоль, 3,0 экв.) и изоцианоциклопропан (645 мг, 9,62 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. ЖХ-МС
15 (ИЭР, m/z): 398 $[M+H]^+$.

[0192] К раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропилацетата (1,90 г, 4,78 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли гидроксид лития (286 мг, 12,0 ммоль, 2,5 экв., в воде 10 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C и подкисляли до pH = 6 соляной кислотой (2 M). Смесь экстрагировали EA (4 x 50 мл). Органические слои объединяли,
20 сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали смесью дихлорметан : метанол (33 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (953 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества.

25 **[0193]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (270 мг, 0,760 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (9 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (260 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 256 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 2
СОЕДИНЕНИЕ 1



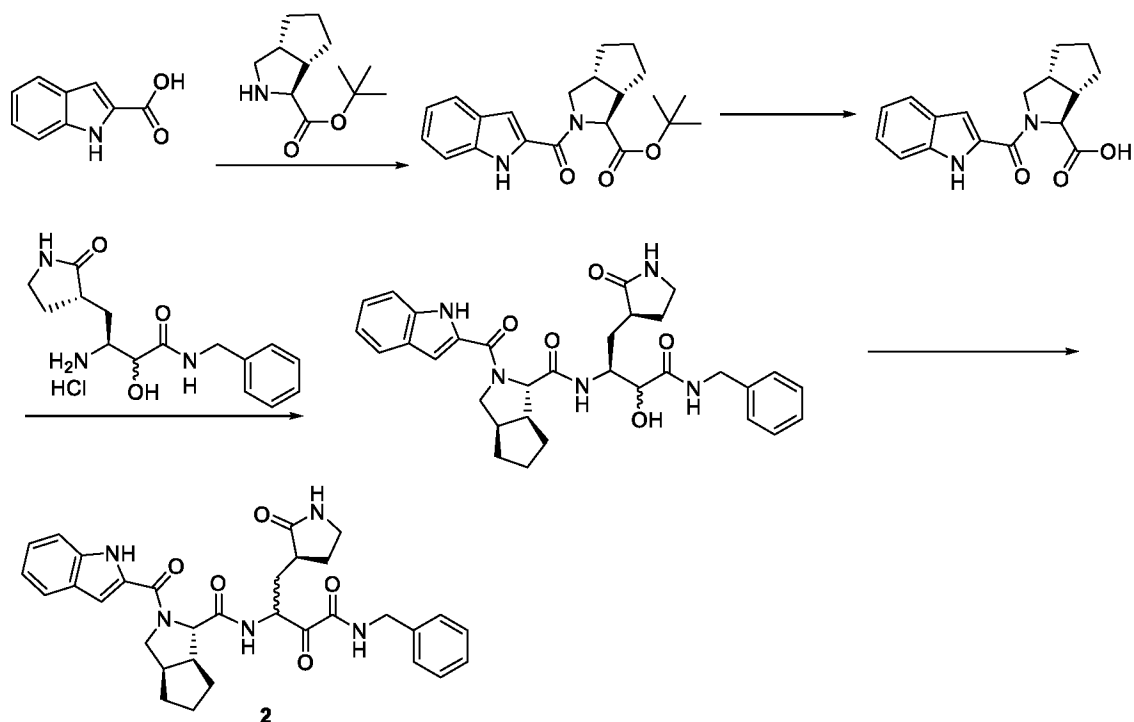
[0194] К перемешиваемой смеси (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (260 мг, 1,13 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (509 мг, 1,33 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-динизопропилэтиламин (532 мг, 4,12 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °C. (3S)-3-Амино-N-бензил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамид (300 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл) при комн. темп. Остаток экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (6 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (19 : 1) с получением трет-бутил-(2S)-2-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 503 $[M+H]^+$.

[0195] К перемешиваемому раствору трет-бутил-(2S)-2-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (370 мг, 0,740 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (20 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (300 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 403 $[M+H]^+$.

[0196] К перемешиваемой смеси индол-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0,740 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуриония гексафторфосфат (368 мг, 0,970 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (289 мг, 2,24 ммоль, 3,0 экв.) частями при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Добавляли (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)пиперидин-2-карбоксамид (300 мг, 0,750 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (4 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан (DCM) : метанол (MeOH) (16 : 1) с получением (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1H-индол-2-карбонил)пиперидин-2-карбоксамида (173 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 546 $[M+H]^+$.

[0197] К перемешиваемой смеси (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1H-индол-2-карбонил)пиперидин-2-карбоксамида (50,0 мг, 0,092 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли частями периодинан Десса-Мартина (58,0 мг, 0,140 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором бикарбоната натрия (5 мл) при 0 °С. Остаток экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали тонкослойной хроматографией (ТСХ) (дихлорметан : метанол 10 : 1) с получением (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1H-индол-2-карбонил)пиперидин-2-карбоксамида (6,3 мг, 12%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 544 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 3
СОЕДИНЕНИЕ 2



[0198] К смеси 1H-индол-2-карбоновой кислоты (600 мг, 3,72 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-трет-бутил октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (787 мг, 3,72 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (2,12 г, 5,59 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,44 г, 11,2 ммоль, 3,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл). После удаления DCM получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1,2 г) и очищали с помощью колоночной хроматографии (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% ~ 50% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 21% – 23% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-трет-бутил-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (865 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (с, 1H), 7,65 (д, *J* = 8,1 Гц, 1H), 7,44 (д, *J* = 8,2 Гц, 1H), 7,21 (т, *J* = 7,6 Гц, 1H), 6,72–7,10 (м, 2H), 4,23–4,74 (м, 1H), 3,58–4,18 (м, 2H), 2,54–2,96 (м, 2H), 1,22–2,04 (м, 15H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 299 [M-56+H]⁺.

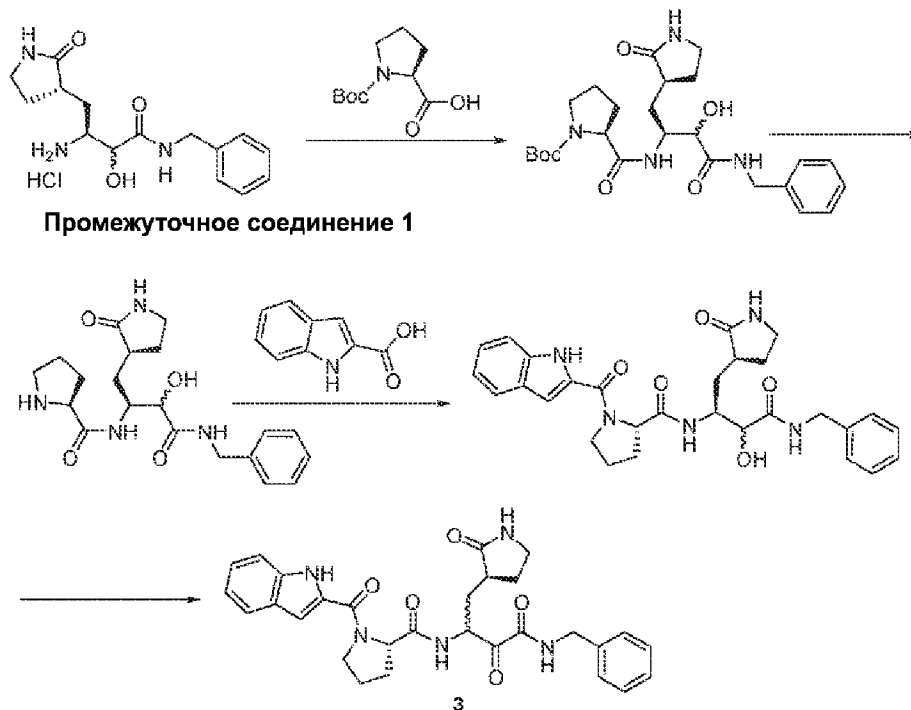
[0199] К раствору (1S,3aR,6aS)-трет-бутил-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (300 мг, 0,846 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл)

добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,57 (уш., 1H), 11,57 (с, 1H), 7,61–7,68 (м, 1H), 7,42–7,48 (м, 1H), 7,16–7,25 (м, 1H), 7,00–7,10 (м, 2H), 4,34–4,41 (м, 1H), 4,06–4,18 (м, 1H), 3,76–3,86 (м, 1H), 2,78–2,88 (м, 1H), 2,59–2,71 (м, 1H), 1,46–1,92 (м, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 299 [M+H]⁺.

[0200] К смеси (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида (250 мг, 0,763 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,839 ммоль, 1,1 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (394 мг, 3,051 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (1,07 г, 1,679 ммоль, 2,2 экв., 50% в ЕА) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, а затем реакционную смесь гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл). После удаления DCM получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (500 мг). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 15% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 11% – 12% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (180 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

[0201] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (180 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (200 мг, 0,472 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (5 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-(4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (28,2 мг, 15%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,30–13,70 (м, 1H), 8,98–9,35 (м, 1H), 8,45–8,90 (м, 1H), 7,10–7,95 (м, 9H), 6,45–7,09 (м, 2H), 5,12–4,66 (м, 1H), 4,03–4,52 (м, 4H), 3,57–3,89 (м, 1H), 2,93–3,15 (м, 2H), 2,60–2,86 (м, 2H), 2,10–2,35 (м, 2H), 1,40–2,08 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 4
СОЕДИНЕНИЕ 3



5 [0202] К смеси (2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты (341 мг, 1,59 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметилхлорформамина гексафторфосфат (445 мг, 1,59 ммоль, 1,3 экв.) и N-метилимидазол (351 мг, 4,27 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С. Добавляли (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид гидрохлорид (400 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (10 мл). После удаления DCM получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 15% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 6% – 7% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (280 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 489 [M+H]⁺.

10

15

20

[0203] К смеси трет-бутил-(2S)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]пирролидин-1-карбоксилата (230 мг, 0,471 ммоль, 1,0 экв.)

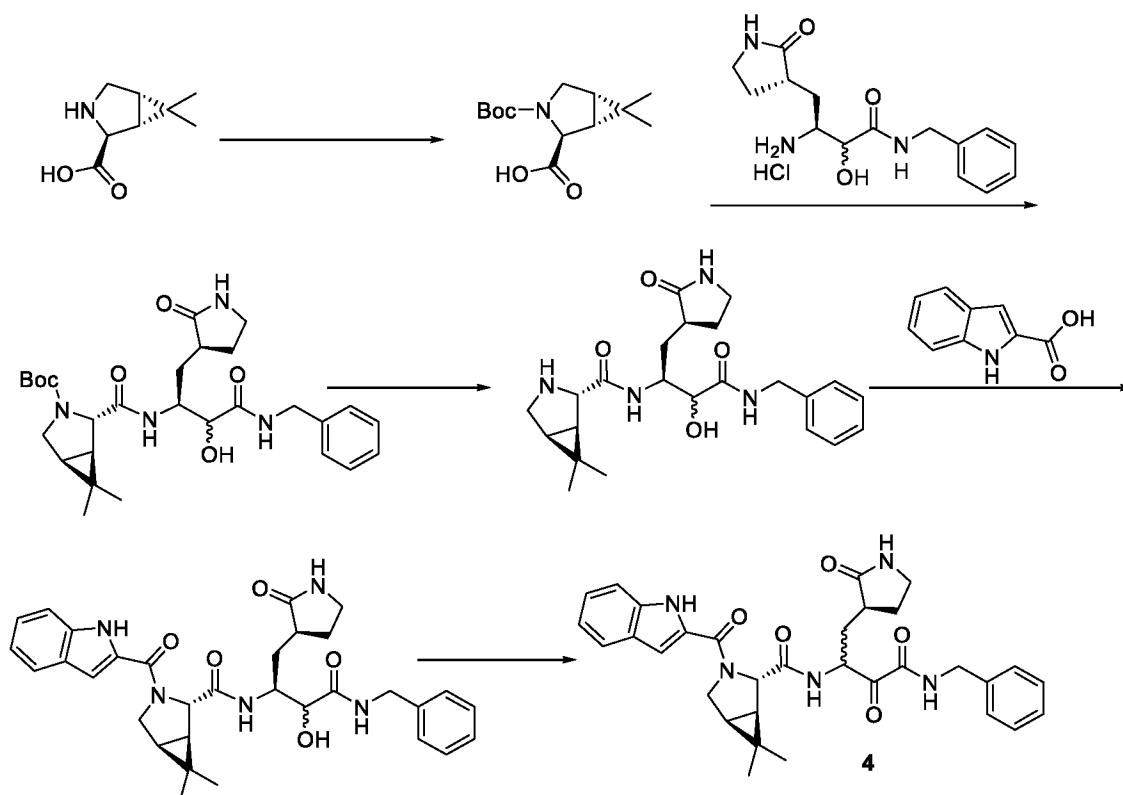
в DCM (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (3S)-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-3-[(2S)-пирролидин-2-илформамидо]бутанамида (180 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 389 [M+H]⁺.

- 5 **[0204]** Смесь индол-2-карбоновой кислоты (82,1 мг, 0,510 ммоль, 1,1 экв.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (180 мг, 1,39 ммоль, 3,0 экв.) и o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (229 мг, 0,602 ммоль, 1,3 экв.) в N,N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали в течение 15 мин при 0 °С. Добавляли (3S)-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-3-[(2S)-пирролидин-2-илформамидо]бутанамид (180 мг, 0,463 ммоль, 1,0 экв.).
- 10 Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (10 мл). После удаления DCM получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (500 мг). Образец очищали колоночной хроматографией (размер
- 15 колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 10% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 5% – 7% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[(2S)-1-(1H-индол-2-карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (160 мг, 62%) в виде
- 20 светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 532 [M+H]⁺.

- [0205]** К смеси (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[(2S)-1-(1H-индол-2-карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (100 мг, 0,188 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартин (120 мг, 0,282 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3 мл) и насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 3 мл). Органические
- 25 слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,3; детектирование: УФ) с получением N-бензил-3-[(2S)-1-(1H-индол-2-карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо]-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (10,1 мг, 9%) в виде светло-желтого
- 30 твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,32–13,58 (м, 1H), 8,95–9,30 (м, 1H), 8,52–8,88 (м, 1H), 7,36–7,82 (м, 3H), 7,10–7,35 (м, 6H), 6,60–7,09 (м, 2H), 4,76–5,12 (м, 1H), 4,45–4,70 (м, 1H), 4,15–4,35 (м, 2H), 3,85–4,05 (м, 1H), 3,58–4,04 (м, 1H), 3,00–3,20 (м, 2H), 1,50–2,35 (м, 9H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 530 [M+H]⁺.

35

ПРИМЕР 5
СОЕДИНЕНИЕ 4



- [0206] К смеси (1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота (100 мг, 0,644 ммоль, 1,0 экв.) и ди-трет-бутилдекарбонат (155 мг, 0,709 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (72,0 мг, 0,709 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (165 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 200 [M-56+H]⁺.
- [0207] Смесь (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (154 мг, 0,604 ммоль, 1,1 экв.), o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилюрния гексафторфосфата (313 мг, 0,824 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (284 мг, 2,20 ммоль, 4,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С. Добавляли (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорид (180 мг, 0,549 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (10 мл). После удаления DCM получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (500 мг). Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем

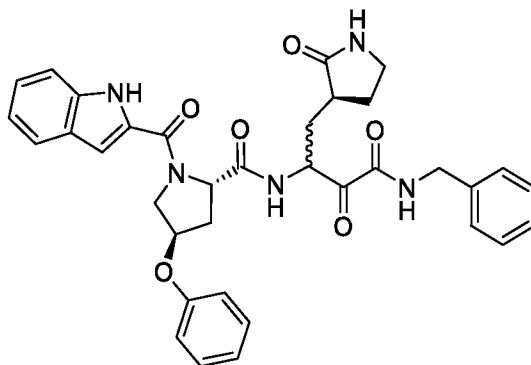
колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 15% в течение 20 мин). Собранные фракции: фракции при 6% – 7% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1R,2S,5S)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (230 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 529 [M+H]⁺.

[0208] К смеси трет-бутил(1R,2S,5S)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (150 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (3S)-N-бензил-3-[[[(1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (120 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 429 [M+H]⁺.

[0209] К смеси индол-2-карбоновой кислоты (49,6 мг, 0,308 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (160 мг, 0,420 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (145 мг, 1,12 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С, а затем добавляли (3S)-N-бензил-3-[[[(1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (120 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 12; R_f = 0,3; детектирование: УФ) с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[[[(1R,2S,5S)-3-(1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (70,0 мг, 39,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

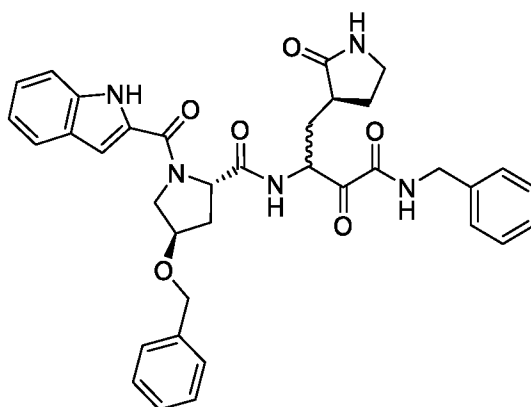
[0210] К смеси (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[[[(1R,2S,5S)-3-(1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (70,0 мг, 0,122 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (104 мг, 0,245 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (2 мл) и насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (2 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 12; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением N-бензил-3-[[[(1R,2S,5S)-3-(1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо]-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (15,5 мг, 20,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 6
СОЕДИНЕНИЕ 5



5 **[0211]** Соединение 5 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-феноксипирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 622 [M+H]⁺.

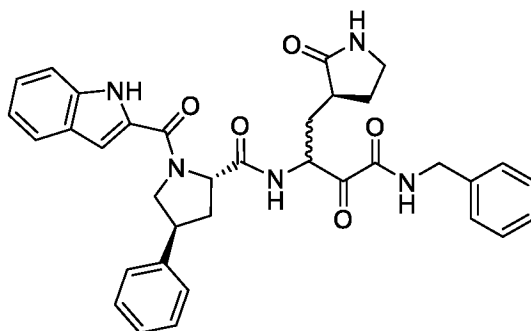
ПРИМЕР 7
СОЕДИНЕНИЕ 6



10 **[0212]** Соединение 6 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (2S,4R)-4-(бензилокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 636 [M+H]⁺.

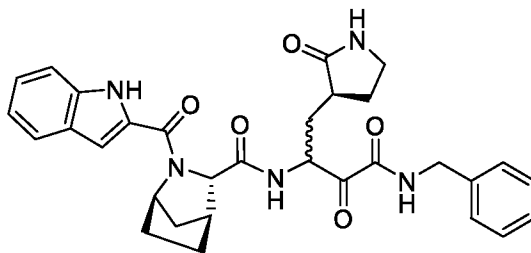
15

ПРИМЕР 8
СОЕДИНЕНИЕ 7



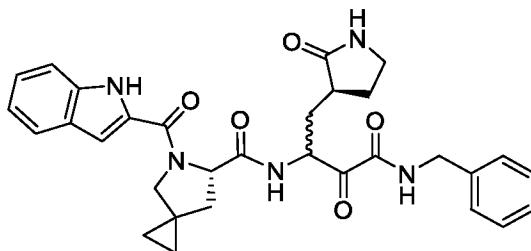
[0213] Соединение 7 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 606 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 9
СОЕДИНЕНИЕ 8



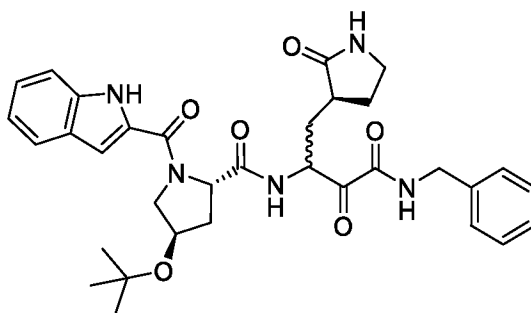
[0214] Соединение 8 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (1R,3S,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 10
СОЕДИНЕНИЕ 9



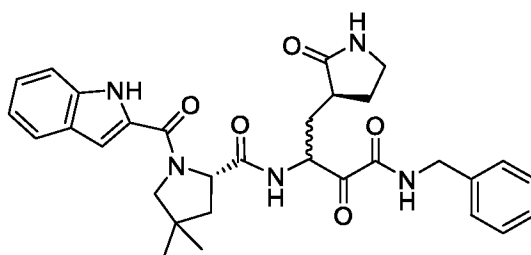
[0215] Соединение 9 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 11
СОЕДИНЕНИЕ 10



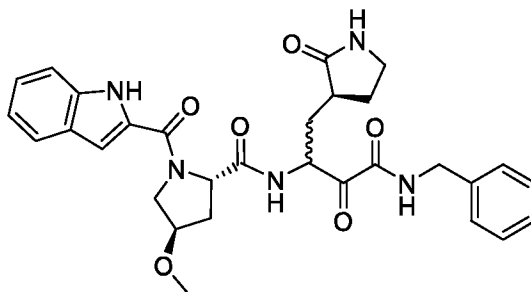
[0216] Соединение 10 получали аналогично описанному для соединения 1, используя (2S,4R)-4-(трет-бутокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты. Удаление защитных групп Вос проводили с помощью HCl в диоксане. ЖХМС (ИЭР, m/z): 602 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 12
СОЕДИНЕНИЕ 11



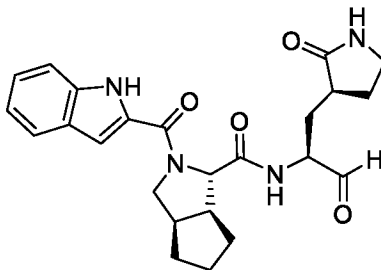
[0217] Соединение 11 получали аналогично описанному для соединения 10, используя (S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-4-(трет-бутокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 558 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 13
СОЕДИНЕНИЕ 12



[0218] Соединение 12 получали аналогично описанному для соединения 10, используя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метоксипирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-4-(трет-бутокси)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 560 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 14
СОЕДИНЕНИЕ 13



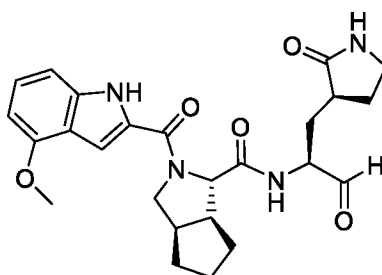
5 **[0219]** К смеси (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (317 мг, 1,06 ммоль, 1,1 экв.), метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (180 мг, 0,967 ммоль, 1,0 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (500 мг, 3,87 ммоль, 4,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (1,35 г, 2,13 ммоль, 2,2 экв., 50% в ЕА) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, а
10 затем реакционную смесь гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 11; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением метил(2S)-2-[[1-(1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (110 мг, 22%) в
15 виде твердого вещества почти белого цвета.

[0220] К смеси метил(2S)-2-[[1-(1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноат (100 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли LiBH₄ (0,32 мл, 0,642 ммоль, 3,0 экв., 2 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь
20 перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (3 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ : изопропиловый спирт (5 : 1, 3 x 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 11; R_f =
25 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (50,0 мг, 48%) в виде твердого вещества почти белого цвета.

[0221] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (50,0 мг, 0,114 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1,00 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (96,7 мг, 0,228 ммоль, 2,0 экв.)
30 при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (1 мл) и насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (1 мл). Смесь экстрагировали

дихлорметаном (3 x 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (45 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (колонок: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 20 В – 35 В в течение 9 мин, 35 В – В за мин, В – В за мин, В – В за мин, В – В за мин; 210 нм; время удерж.: 7,33;) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (8,3 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 437 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 15 СОЕДИНЕНИЕ 14А



[0222] В вialу объемом 40 мл помещали 4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (348 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (693 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диметилформамид (5 мл) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (643 мг, 4,97 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли трет-бутил-(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата оксалат (500 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (5 мл). Получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г) и затем загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 13% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (530 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 329 [M+H-56]⁺.

[0223] В вialу объемом 40 мл помещали трет-бутил-(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилат (200 мг, 0,520 ммоль, 1,0 экв.), дихлорметан (3 мл). Затем добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в

течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (230 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 329 [M+H]⁺.

5 [0224] К раствору метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (100 мг, 0,537 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (211 мг, 0,644 ммоль, 1,2 экв.), N,N,N,N-тетраметилхлорформамидия гексафторфосфата (165 мг, 0,591 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1-метилимидазол (136 мг, 1,66 ммоль, 3,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С. Затем смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА 10 (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 10; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением требуемого продукта метил(2S)-2-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1- 15 ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата 60 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 497 [M+H]⁺.

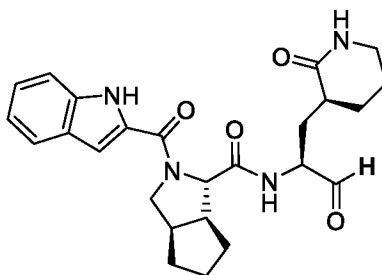
[0225] К раствору метил(2S)-2-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропаноата (60,0 мг, 0,121 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли боргидрид лития (7,90 мг, 0,363 ммоль, 3,0 экв.). Смесь 20 перемешивали при 0 °С и затем перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ : изопропанол (5 : 1, 3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при 25 пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 11; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (36 мг, 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 469 [M+H]⁺.

30 [0226] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (35,0 мг, 0,075 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (63,3 мг, 0,149 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп в течение 24 ч. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и 35 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 24 В

до 42 В в течение 9 мин; 210 нм; время удерж.1 (мин): 5,48; время удерж.2 (мин): 7,43) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (14A, 4,5 мг, 12%) в виде белого твердого вещества, и стереоизомера 14B (1,6 мг, 4%) в виде белого твердого вещества.

5

ПРИМЕР 16
СОЕДИНЕНИЕ 15

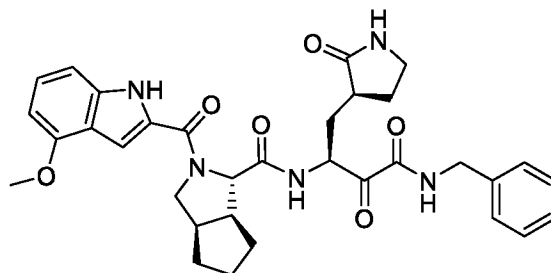


[0227] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (840 мг, 2,82 ммоль, 1,0 экв.), метил (S)-2-амино-3-((S)-2-оксопирепидин-3-ил)пропаноат (676 мг, 3,38 ммоль, 1,2 экв.), ацетонитрил (20 мл) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (869 мг, 3,10 ммоль, 1,1 экв.). 1-Метил-1H-имидазол (717 мг, 8,73 ммоль, 3,1 экв.) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (2 : 1), получением метил(S)-2-((1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида)-3-((S)-2-оксопирепидин-3-ил)пропаноата (780 мг, 53%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 481 [M+H]⁺.

[0228] В виалу объемом 40 мл помещали метил(S)-2-((1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида)-3-((S)-2-оксопирепидин-3-ил)пропаноат (780 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл). По каплям добавляли боргидрид лития (2,43 мл, 4,87 ммоль, 3,0 экв., 2 М в ТГФ) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли этанол (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. pH реакционной смеси довели до 3 бисульфатом калия (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (5 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (95 : 5) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопирепидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (600 мг, 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

[0229] В вialу объемом 40 мл помещали (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-гидрокси-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (100 мг, 0,221 ммоль, 1,0 экв.), дихлорметан (5 мл). Добавляли при 0 °С периодинан Десса-Мартина (187 мг, 0,442 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли тиосульфатом натрия (1 М) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (6 x 10 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Prep C18 OBD, 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN, (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (24 мг, 24%) получали в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80 °С) δ 11,25 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,61 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18–7,22 (м, 2H), 7,04 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,93 (уш., 1H), 4,60–4,80 (м, 1H), 4,25 (уш., 1H), 4,07 (уш., 1H), 3,74–3,78 (м, 1H), 2,72–3,80 (м, сигнал частично под пиком H₂O), 2,28 (м, 1H), 2,10–2,12 (м, 1H), 1,36–1,99 (м, 13H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 451 [M+H]⁺.

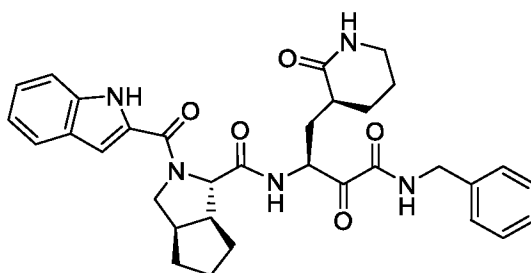
ПРИМЕР 17
СОЕДИНЕНИЕ 16



[0230] К раствору (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида (250 мг, 0,763 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (275 мг, 0,839 ммоль, 1,1 экв.), N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (235 мг, 0,839 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (8 мл) добавляли 1-метилимидазол (313 мг, 3,81 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С, а затем в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 13; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (70,0 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 602 [M+H]⁺.

[0231] К раствору (3S)-3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (60,0 мг, 0,100 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (84,5 мг, 0,200 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл) и 10%-м раствором тиосульфата натрия (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25 В до 52 В в течение 7 мин; 210 нм; время удерж. 1 (мин): 6,32) с получением 3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (9,3 мг, 15%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 600 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 18 СОЕДИНЕНИЕ 17

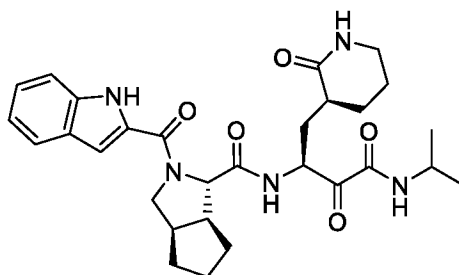


[0232] В вials объемом 40 мл помещали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (150 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл). По каплям добавляли (изоцианометил)бензол (78,0 мг, 0,666 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С. По каплям добавляли пиридин (105 мг, 1,33 ммоль, 4,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (114 мг, 0,999 ммоль, 3,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин при 0 °С и затем перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки C18 смесью ацетонитрил : вода (0,05% TFA) (30/70) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (30 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 586 [M+H]⁺.

[0233] В вials объемом 8 мл помещали (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (30,0 мг, 0,051 ммоль, 1,0 экв.), дихлорметан (2 мл). Добавляли при 0 °С периодинан Десса-

Мартин (43,4 мг, 0,102 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли тиосульфатом натрия (1 М) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (6 x 10 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством
 5 препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 150 мм, 5 мкм 13 нм; подвижная фаза А: вода (0,05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$), подвижная фаза В: ACN; в результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-N-(4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (1,3 мг, 4,1%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 584 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 19 СОЕДИНЕНИЕ 18

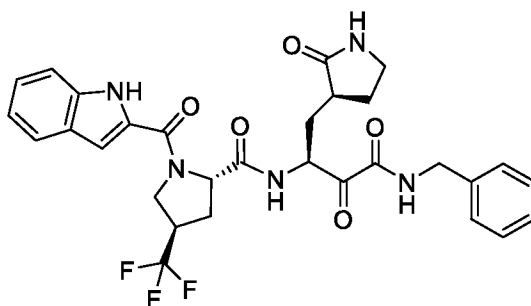


[0234] В вials объемом 40 мл помещали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (70,0 мг, 0,155
 15 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл). По каплям добавляли 2-изоцианопропан (21,5 мг, 0,311 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °C. По каплям добавляли пиридин (49,2 мг, 0,621 ммоль, 4,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °C. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (53,2 мг, 0,466 ммоль, 3,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин при 0 °C и
 20 затем перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью
 25 дихлорметан : метанол (93 : 7) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-гидрокси-4-(изопропиламино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (40 мг, 40%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0235] В вials объемом 8 мл помещали (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-гидрокси-4-(изопропиламино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-индол-2-
 30 карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (30,0 мг, 0,056 ммоль, 1,0 экв.), дихлорметан (2 мл). Добавляли перидинан Десса-Мартин (47,3 мг, 0,112 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакционную смесь разбавляли тиосульфатом натрия

(1 М) и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (6 x 10 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Prep C18 OBD; 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25 В до 50 В в течение 7 мин, 210 нм; время удерж.1 (мин): 6,32. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-(4-(изопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (7,8 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 20 СОЕДИНЕНИЕ 19



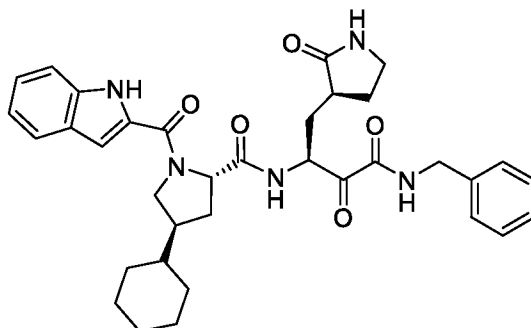
[0236] Смесь (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновая кислота (190 мг, 0,671 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (278 мг, 0,732 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (315 мг, 2,44 ммоль, 4,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Добавляли (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорид (200 мг, 0,610 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Затем смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г), загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 12% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 6–11% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(2S,4R)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 557 [M+H]⁺.

5 [0237] К смеси трет-бутил-(2S,4R)-2-[[[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил]-4-(трифторметил)пирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 0,341 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-3-[[[(2S,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]формамидо]бутанамид (210 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 457 [M+H]⁺.

10 [0238] Смесь индол-2-карбоновой кислоты (81,6 мг, 0,506 ммоль, 1,1 экв.), o-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (209 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (297 мг, 2,30 ммоль, 5,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали в течение 20 мин при 0 °С. Затем добавляли (3S)-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-3-[[[(2S,4R)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]формамидо]бутанамид (210 мг, 0,460 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г), загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 12% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 5% – 9% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[[[(2S,4R)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (180 мг, 60%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 600 [M+H]⁺.

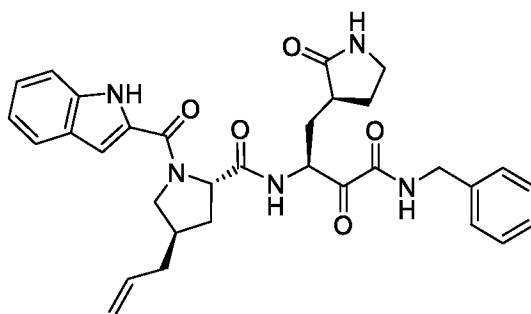
25 [0239] К смеси (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-[[[(2S,4R)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]формамидо]-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (100 мг, 0,167 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (141 мг, 0,334 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл) и 10%-м раствором тиосульфата натрия (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; с получением N-бензил-3-[[[(2S,4R)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил]формамидо]-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (29,6 мг, 28%) в виде светло-розового твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 598 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 21
СОЕДИНЕНИЕ 20



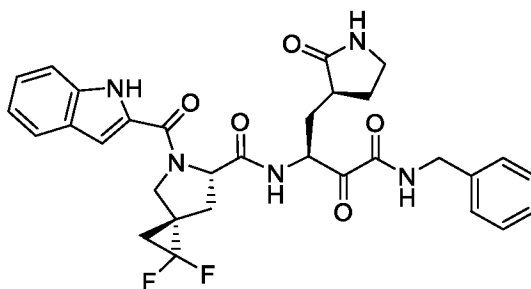
5 [0240] Соединение 20 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-циклогексилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 612 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 22
СОЕДИНЕНИЕ 21



10 [0241] Соединение 21 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 23
СОЕДИНЕНИЕ 22

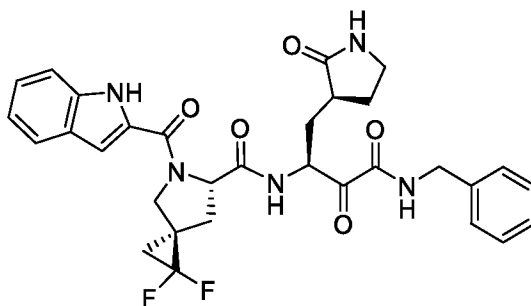


15

[0242] Соединение 22 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (3R,6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 592 $[M+H]^+$.

5

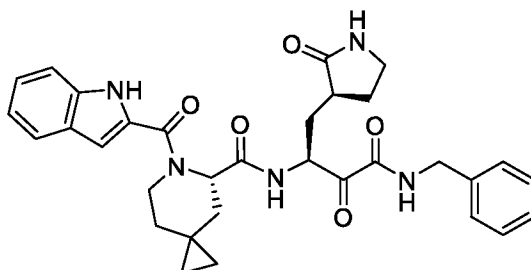
ПРИМЕР 24
СОЕДИНЕНИЕ 23



[0243] Соединение 23 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (3S,6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 592 $[M+H]^+$.

10

ПРИМЕР 25
СОЕДИНЕНИЕ 24

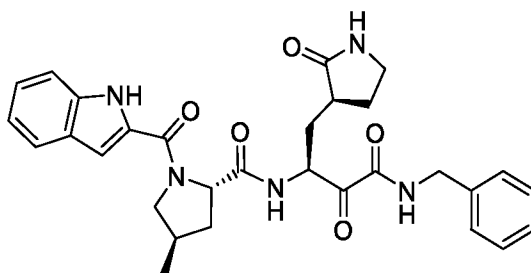


15

[0244] Соединение 24 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (5S)-6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 $[M+H]^+$.

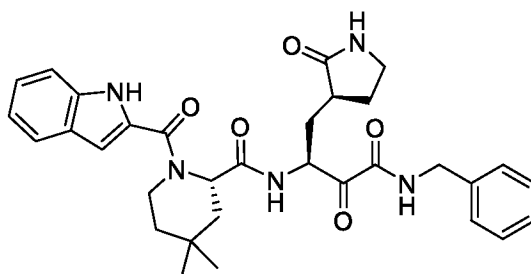
20

ПРИМЕР 26
СОЕДИНЕНИЕ 25



[0245] Соединение 25 получали аналогично описанному для соединения 19, используя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-метилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 544 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 27
СОЕДИНЕНИЕ 26



[0246] К раствору (5S)-6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты (250 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (3 мл) и уксусной кислоте (3 мл) добавляли PtO₂ (178 мг, 0,78 ммоль, 0,8 экв.). Вводили водород (3 атм). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь фильтровали и фильтрат собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с MeCN : вода (2 : 3) с получением (2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (180 мг, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 258 [M+H]⁺.

[0247] К раствору (2S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты (155 мг, 0,60 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (344 мг, 0,91 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (390 мг, 3,02 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, добавляли (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамид (107 мг, 0,66 ммоль, 1,1 экв.) Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и реакцию гасили водой (4 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (1 : 18) с получением трет-бутил-(2S)-2-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-4,4-

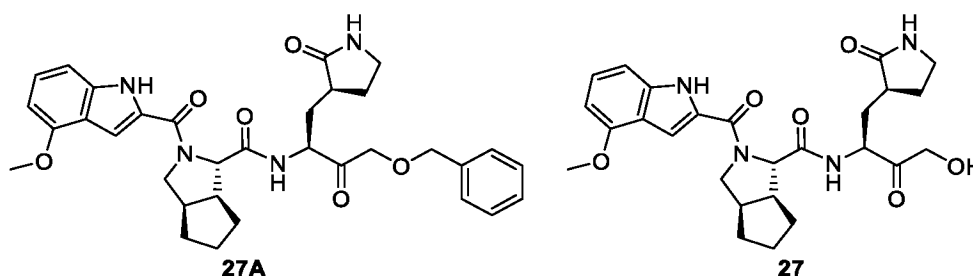
диметилпиперидин-1-карбоксилата (180 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 531 [M+H]⁺.

[0248] К раствору трет-бутил-(2S)-2-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-4,4-диметилпиперидин-1-карбоксилата (270 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоксамида (260 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 431 [M+H]⁺.

[0249] К раствору 1Н-индол-2-карбоновой кислоты (107 мг, 0,66 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (390 мг, 3,02 ммоль, 5,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (344 мг, 0,91 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоксамида (260 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (4 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 6 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (1 : 18) с получением (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1Н-индол-2-карбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоксамида (150 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 574 [M+H]⁺.

[0250] К раствору (2S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1Н-индол-2-карбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоксамида (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (IBX) (97,6 мг, 0,35 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с метанолом : дихлорметаном (1 : 18) с получением (2S)-N-(4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1-(1Н-индол-2-карбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоксамида (18 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

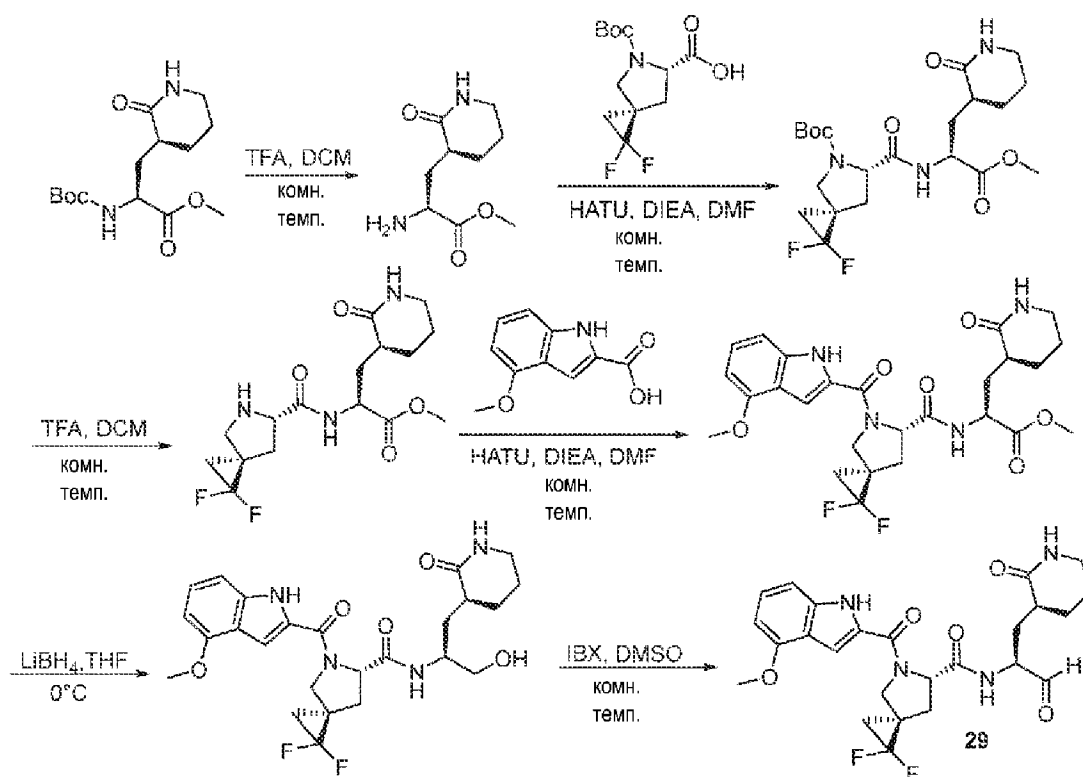
ПРИМЕР 28
СОЕДИНЕНИЯ 27А И 27



[0210] К смеси (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пирролидин-2-она гидрохлорида (342 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (359 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли (7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (499 мг, 1,312 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (424 мг, 3,28 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. в азотной атмосфере. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 13; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (27 А, 145 мг, 21%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 353K, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (с, 1H), 8,30–8,80 (м, 1H), 7,35–7,60 (м, 1H), 7,20–7,38 (м, 5H), 7,00–7,15 (м, 2H), 6,75–6,99 (м, 1H), 6,51 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,00–5,02 (м, 7H), 3,87 (с, 3H), 3,55–3,80 (м, 1H), 2,86–3,16 (м, 2H), 2,55–2,85 (м, 2H), 2,30–2,40 (м, 1H), 1,35–2,20 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 587 [M+H]⁺. ЖХМС (ИЭР, m/z): 587 [M+H]⁺.

[0251] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (140 мг, 0,239 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (140 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали этанолом (2 x 5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 14; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (43,9 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 353K) δ 11,22 (с, 1H), 8,38 (уш., 1H), 7,29 (с, 1H), 7,00–7,15 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,49 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,50–4,70 (м, 1H), 4,35–4,49 (м, 1H), 4,10–4,30 (м, 2H), 3,90–4,08 (м, 1H), 3,75–3,89

ПРИМЕР 30
СОЕДИНЕНИЕ 29



[0256] К раствору метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (960 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (780 мг, 85%) в виде оранжевого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 201 [M+H]⁺.

[0257] К раствору (3S,6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (780 мг, 2,81 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (1,6 г, 4,22 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (2,18 г, 16,9 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноат (619,63 мг, 3,094 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (1 : 22) с получением трет-бутил (3S,6S)-1,1-дифтор-6-{[(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (1,07 г, 66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 460 [M+H]⁺.

[0258] К раствору трет-бутил-(3S,6S)-1,1-дифтор-6-{[(2S)-1-метокси-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (1,07 г, 2,33 ммоль,

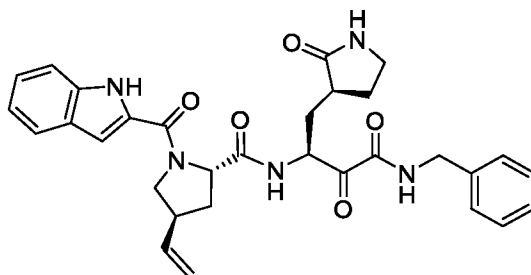
1,0 экв.) в дихлорметане (12 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2S)-2- $\{[(3S,6S)-1,1\text{-дифтор-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-ил}]\text{формамидо}\}-3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропаноата}$ (1,0 г, 83%) в виде оранжевого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 360 $[M+H]^+$.

- 5 **[0259]** К раствору 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (486 мг, 2,54 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (1,32 мг, 3,47 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,79 мг, 13,9 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли метил(2S)-2- $\{[(3S,6S)-1,1\text{-дифтор-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-ил}]\text{формамидо}\}-3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропаноат}$ (830 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C и реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (1 : 18) с получением метил(2S)-2- $\{[(3S,6S)-1,1\text{-дифтор-}5\text{-}(4\text{-метокси-}1\text{H-индол-}2\text{-карбонил})\text{-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-ил}]\text{формамидо}\}-3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропаноата}$ (950 мг, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 533 $[M+H]^+$.
- 10
15

- [0260]** К раствору метил(2S)-2- $\{[(3S,6S)-1,1\text{-дифтор-}5\text{-}(4\text{-метокси-}1\text{H-индол-}2\text{-карбонил})\text{-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-ил}]\text{формамидо}\}-3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропаноата}$ (950 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли боргидрид лития (1,79 мл, 2 М в тетрагидрофуране, 3,57 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °C. Реакцию гасили водой (8 мл) и смесь экстрагировали ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (1 : 16) с получением (3S,6S)-1,1-дифтор-N- $[(2S)\text{-}1\text{-гидрокси-}3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропан-}2\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(4\text{-метокси-}1\text{H-индол-}2\text{-карбонил})\text{-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-карбоксамида}$ (700 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 505 $[M+H]^+$.
- 20
25

- [0261]** К раствору (3S,6S)-1,1-дифтор-N- $[(2S)\text{-}1\text{-гидрокси-}3\text{-}[(3S)\text{-}2\text{-оксопиперидин-}3\text{-ил}]\text{пропан-}2\text{-ил}]\text{-}5\text{-}(4\text{-метокси-}1\text{H-индол-}2\text{-карбонил})\text{-}5\text{-азаспиро}[2.4]\text{гептан-}6\text{-карбоксамида}$ (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли IBX (66,6 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ТСХ с метанолом : дихлорметаном (1 : 18) с получением (3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-(1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (14,6 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 503 $[M+H]^+$.
- 30
35

ПРИМЕР 31
СОЕДИНЕНИЕ 30

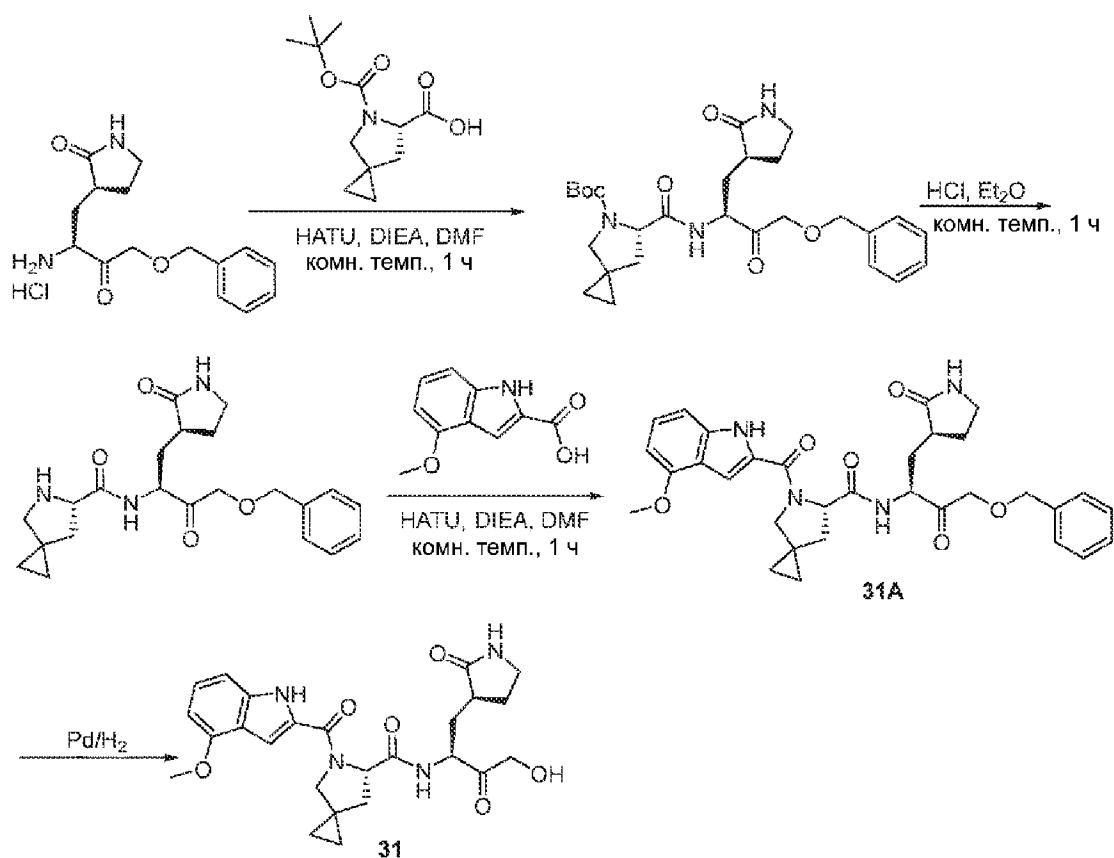


[0262] Соединение 30 получали аналогично описанному для соединения 26, используя (2S,4S)-
5 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-винилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (2S)-1-(трет-
бутоксикарбонил)-4,4-диметилпиперидин-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 556 [M+H]⁺.

[0263] (2S,4S)-1-(Трет-бутоксикарбонил)-4-винилпирролидин-2-карбоновая кислота: к смеси 1-
трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-этилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (Mulamreddy et al., J. Org. Chem.
(2018) 83(21):13580-13586) (1,00 г, 3,92 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли хлороводород
10 (5 мл, 6 М) при комн. темп. Смесь перемешивали при 80 °С в течение 3 ч и концентрировали при
пониженном давлении для удаления 1,4-диоксана. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА
(3 x 20 мл). Водные слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением
(2S,4S)-4-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (неочищенной) в виде полутвердого вещества почти
белого цвета. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без
15 дополнительной очистки. ЖХМС (ИЭР, m/z): 142 [M+H]⁺.

[0264] К смеси (2S,4S)-4-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 7,08 ммоль, 1,0 экв.)
в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (2,15 г, 21,3 ммоль, 3,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат
(2,32 г, 10,6 ммоль, 1,5 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию
гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 70 мл). Водные слои объединяли и концентрировали
20 при пониженном давлении с получением (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-этилпирролидин-2-
карбоновой кислоты (1,1 г, неочищенный) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХМС
(ИЭР, m/z): 186 [M+H-56]⁺.

ПРИМЕР 32
СОЕДИНЕНИЕ 31А И СОЕДИНЕНИЕ 31



[0265] К смеси (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пирролидин-2-она гидрохлорида (250 мг, 0,799 ммоль, 1,0 экв.) и (6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (193 мг, 0,799 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли (7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (456 мг, 1,20 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (310 мг, 2,40 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 15; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением требуемого продукта трет-бутил(6S)-6-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (200 мг, 46%) в виде бесцветного полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 500 [M+H]⁺.

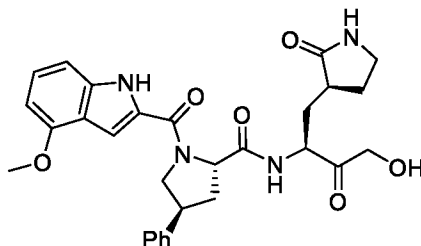
[0266] Смесь трет-бутил(6S)-6-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (140 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (5 мл, 2 М в диэтиловом эфире) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-

оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида гидрохлорида (122 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 400 [M+H]⁺.

[0267] К смеси (6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (122 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (54,0 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли (7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (160 мг, 0,420 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (109 мг, 0,840 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 14; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (70 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 573 [M+H]⁺.

[0268] К смеси (6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (65,0 мг, 0,114 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли Pd/C (65,0 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X Bridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19*250 мм; вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20 В до 40 В в течение 7 мин; 210 нм; время удерж.: 6,35) с получением (6S)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (10,5 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 353K, DMSO-d₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,30 (уш., 1H), 7,30 (с, 1H), 7,00–7,20 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 6,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,83 (уш., 1H), 4,35–4,55 (м, 1H), 4,10–4,30 (м, 2H), 3,72–3,92 (м, 5H), 3,00–3,12 (м, сигнал под пиком H₂O), 2,20–2,40 (м, 2H), 1,80–2,15 (м, 3H), 1,50–1,70 (м, 2H), 0,50–0,70 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 483 [M+H]⁺.

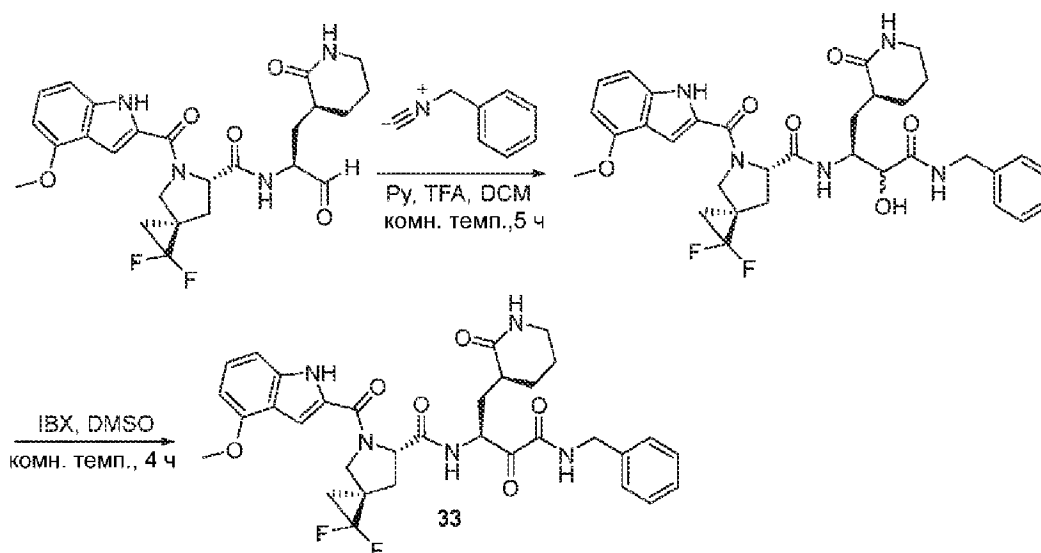
ПРИМЕР 33
СОЕДИНЕНИЕ 32



[0269] Соединение 32 получали аналогично описанному для соединения 31, используя (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фенилпирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 533 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 34
СОЕДИНЕНИЕ 33



[0270] Соединение 33 получали в соответствии со схемой синтеза, представленной выше, начиная с соединения 29.

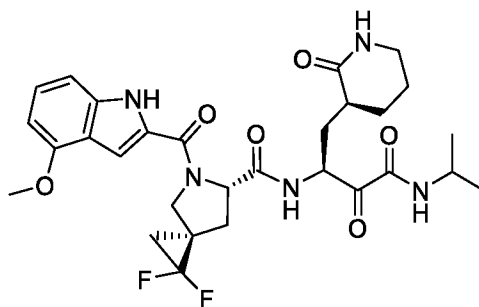
10 [0271] В флакон объемом 8 мл помещали (3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-(1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид (150 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл). По каплям добавляли (изоцианометил)бензол (69,8 мг, 0,60 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорметане (0,5 мл) при 0 °C. По каплям добавляли пиридин (94,3 мг, 1,19 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (0,5 мл) при 0 °C. По каплям добавляли трифторуксусную кислоту (102 мг, 0,89 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин при 0 °C и перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки C18 с MeCN : H₂O (0,05% TFA) (3 : 7) с получением (3S)-N-бензил-3-[[[(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]формамидо]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (53 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 638 $[M+H]^+$.

20 [0272] К раствору (3S)-N-бензил-3-[[[(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]формамидо]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли IBX (43,9 мг, 0,16 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной

ТСХ с MeOH/DCM (1/18) с получением N-бензил-3-{[(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (11,9 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 636 [M+H]⁺.

5

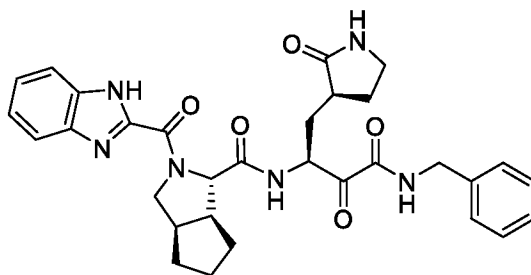
ПРИМЕР 35
СОЕДИНЕНИЕ 34



[0273] Соединение 34 получали аналогично описанному для соединения 33, используя 2-изоцианопропан вместо (изоцианометил)бензола. ЖХМС (ИЭР, m/z): 588 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 36
СОЕДИНЕНИЕ 35



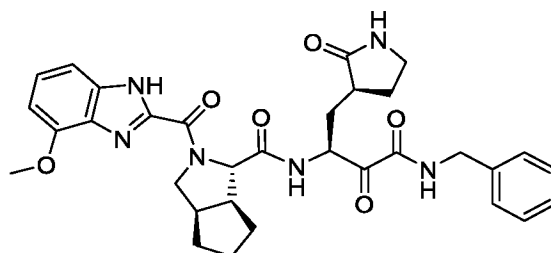
[0274] Соединение 35 получали аналогично описанному для соединения 16, используя (1S,3aR,6aS)-2-(1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту вместо (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 571 [M+H]⁺.

[0275] Синтез (1S,3aR,6aS)-2-(1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты: к раствору 1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновой кислоты (295 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (693 мг, 1,82 ммоль, 1,1 экв.) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (643 мг, 4,97 ммоль, 3,0 экв.) перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Затем добавляли трет-бутил(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата оксалат (500 мг, 1,65 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (5 мл) и получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г), загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (от 0% ~ 40% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции при 18% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-2-(1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (230 мг, 37%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 356 [M+H]⁺.

[0276] К раствору трет-бутил(1S,3aR,6aS)-2-(1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (190 мг, 0,535 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1S,3aR,6aS)-2-(1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 300 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 37
СОЕДИНЕНИЕ 36



[0277] К смеси 3-метоксибензол -1,2-диамина (500 мг, 3,62 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2,2,2-трихлорэтанимидата (830 мг, 4,70 ммоль, 1,3 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,03 г, 9,05 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. в атмосфере N₂. ЖХМС подтвердила наличие продукта. ЖХМС (ИЭР, m/z): 265 [M+H]⁺.

[0278] К смеси 4-метокси-2-(трихлорметил)-1H-1,3-бензодиазол (956 мг, 3,60 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (10 мл) добавляли водн. гидроксид натрия (5 мл, 2 М в воде). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления дихлорметана и добавляли метанол (5 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и доводили pH до 6 при помощи HCl (2 М). 4-Метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновую кислоту (530 мг, 72%) получали путем фильтрации в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 193 [M+H]⁺.

[0279] К смеси 4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновой кислоты (500 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (1,48 г, 3,90 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (1,35 г, 10,4 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. После перемешивания в течение 15 мин добавляли (1S,3aR,6aS)-трет-

бутилоктагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксилата оксалат (784 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г), загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% ~ 50% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 20% – 22% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (340 мг, 31%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 386 [M+H]⁺.

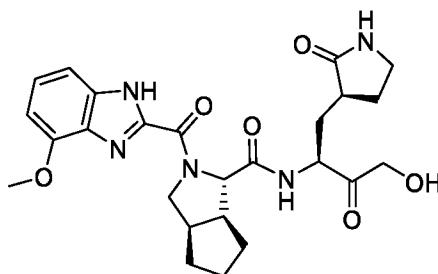
[0280] К смеси трет-бутил(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (150 мг, 0,389 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (128 мг, неочищенная) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 330 [M+H]⁺.

[0281] К смеси (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидроксид-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида (128 мг, 0,390 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (129 мг, 0,390 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (223 мг, 0,586 ммоль, 1,5 экв.) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (202 мг, 1,56 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 15; R_f = 0,3; детектирование: УФ) с получением (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-гидроксид-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (45 мг, 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 603 [M+H]⁺.

[0282] К смеси (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-гидроксид-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (45,0 мг, 0,075 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (64,0 мг, 0,149 ммоль, 2,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (1 мл) и насыщ. водн. раствором тиосульфата натрия (1 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем смесь экстрагировали ЕА

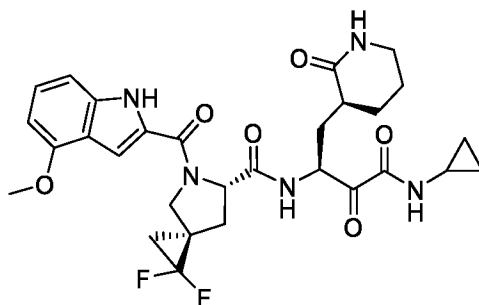
(3 x 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм, 19*250 мм; подвижная фаза А: вода (0,05% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 35 В – 45 В в течение 7 мин, 210 нм; Время удерж.: 6,35;) с получением 3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-бензил-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (8,2 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 601 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 38
СОЕДИНЕНИЕ 37



[0283] Соединение 37 получали аналогично описанному для соединения 27, используя (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту вместо (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 498 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 39
СОЕДИНЕНИЕ 38



[0284] К (3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамиду (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли по каплям изоцианогептан (16 мг, 0,24 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (0,5 мл) при 0 °С. По каплям добавляли уксусную кислоту (21,5 мг, 0,36 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (0,5 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 50 мин при 0 °С и перемешивали в течение 5 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-

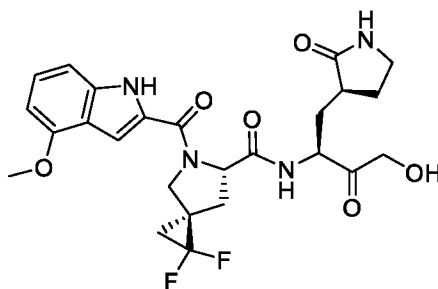
2-{{(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}формамидо}-3-
[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропилацетата (60 мг, неочищенный, 48%) в виде желтого масла. ЖХ-МС
(ИЭР, m/z): 630 $[M+H]^+$.

5 [0285] К раствору (2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-2-{{(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-
индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}формамидо}-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-
ил]пропилацетата (60 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (4,56 мг,
0,19 ммоль, 2,0 экв.) в воде (2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и реакцию гасили
соляной кислотой (2 мл, 2 моль/л). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические
слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
10 пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью
метанол : дихлорметан (1 : 22) с получением (3S)-N-циклопропил-3-{{(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-
1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-
ил]бутанамида (40 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 588 $[M+H]^+$.

15 [0286] К раствору (3S)-N-циклопропил-3-{{(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-
карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-
ил]бутанамида (40 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли IBX (38,1 мг, 0,14 ммоль, 2,0 экв.).
Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и реакцию гасили раствором бикарбоната
натрия (2 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли,
высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном
20 давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с MeOH : DCM (1 : 18) с получением N-циклопропил-3-
{{(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}формамидо}-2-
оксо-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (14,6 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС
(ИЭР, m/z): 586 $[M+H]^+$.

25

ПРИМЕР 40
СОЕДИНЕНИЕ 39

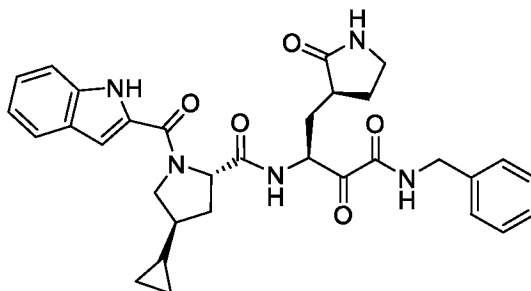


30 [0287] Соединение 39 получали аналогично описанному для соединения 31, используя (3S,6S)-
5-(трет-бутоксикарбонил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-
бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 353K, DMSO- d_6) δ
11,32 (с, 1H), 8,40–8,44 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,00–7,18 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 6,50 (д, $J = 6,8$ Гц, 1H), 4,95
(уш., 1H), 4,70–4,85 (м, 1H), 4,40–4,55 (м, 1H), 4,10–4,30 (м, 2H), 4,02–4,09 (м, 1H), 3,80–4,00 (м, 4H), 3,05–

3,15 (м, 2H), 2,50–2,70 (м, 1H), 2,30–2,40 (м, 1H), 1,85–2,10 (м, 3H), 1,50–1,75 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 519 [M+H]⁺.

5

ПРИМЕР 41
СОЕДИНЕНИЕ 40



[0288] К смеси 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-этилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (Mulamreddy et al., J. Org. Chem. (2018) 83(21):13580-13586) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли соляную кислоту (30 мл, 4 М в 1,4-диоксане). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении и повторно растворяли в дихлорметане (65 мл). Добавляли карбонат калия (15,4 г, 111 ммоль, 5,0 экв.) и нитрат серебра (3,03 г, 17,8 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Добавляли бензилхлорформиат (4,56 г, 26,7 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь фильтровали. Фильтрат промывали насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (60 мл) и соевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки C18 с CH₃CN : вода (0,05% TFA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-этилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (4,66 г, 54%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 290 [M+H]⁺.

[0289] К смеси диэтилцинк (69 мл, 69,1 ммоль, 20,0 экв., 1 М в гексане) в дихлорметане (24 мл) по каплям добавляли раствор трифторуксусной кислоты (7,88 г, 69,1 ммоль, 20,0 экв.) в дихлорметане (16 мл) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. По каплям добавляли динодметан (18,5 г, 69,1 ммоль, 20,0 экв.) в дихлорметане (16 мл). После перемешивания в течение 30 мин при 0 °С добавляли раствор 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-этилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (1 г, 3,46 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (40 мл). Смесь перемешивали в течение 3 дней при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (60 мл) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки C18 с CH₃CN : вода (0,05% TFA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-циклопропилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (500 мг, 42%) в виде светло-желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 7,29–7,45 (м, 5H), 5,03–5,28 (м, 2H), 4,38–4,54 (м, 1H), 3,56–3,87 (м, 4H), 3,18–3,34 (м,

1H), 1,96–2,21 (м, 2H), 1,62–1,84 (м, 1H), 0,57–0,73 (м, 1H), 0,42–0,54 (м, 2H), 0,08–0,25 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 304 [M+H]⁺.

5 [0290] К смеси 1-бензил-2-метил-(2S,4S)-4-циклопропилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (200 мг, 0,659 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 6 М в воде) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,4S)-1-[(бензилокси)карбонил]-4-циклопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (190 мг, неочищенная) в виде желтого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 290 [M+H]⁺.

10 [0291] К смеси (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида (216 мг, 0,659 ммоль, 1,0 экв.) и (2S,4S)-1-[(бензилокси)карбонил]-4-циклопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (190 мг, 0,659 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (376 мг, 0,989 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (255 мг, 1,98 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл) и смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 15; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением бензил (2S,4S)-2-{[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-4-циклопропилпирролидин-1-карбоксилата (160 мг, 38%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 563 [M+H]⁺.

20 [0292] К смеси бензил (2S,4S)-2-{[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-4-циклопропилпирролидин-1-карбоксилата (115 мг, 0,204 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (5 мл) добавляли Pd/C (120 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали ЕА (3 x 5 мл). 25 Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-бензил-3-{[(2S,4S)-4-циклопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (80 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 429 [M+H]⁺.

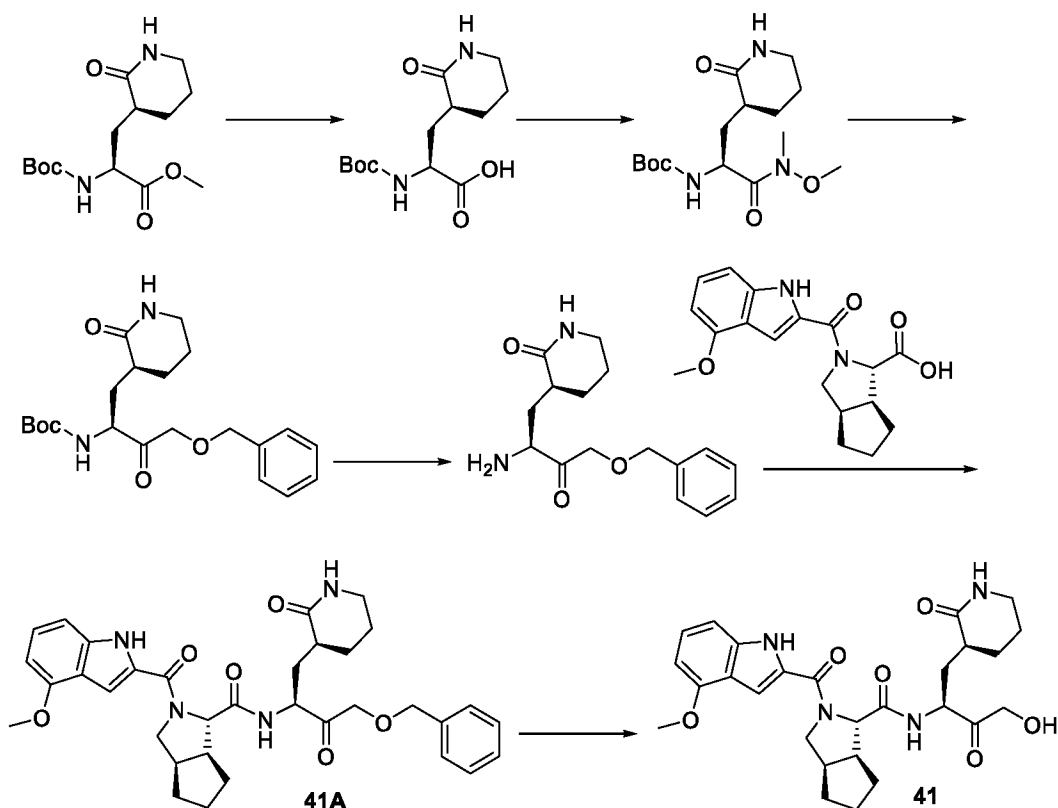
30 [0293] К смеси (3S)-N-бензил-3-{[(2S,4S)-4-циклопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (80,0 мг, 0,187 ммоль, 1,0 экв.) и индол-2-карбоновой кислоты (30,0 мг, 0,187 ммоль, 1,0 экв.) в диметилформамиде (2 мл) добавляли О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (54,0 мг, 0,224 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (60,0 мг, 0,468 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, 35 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 15; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (3S)-N-бензил-3-{[(2S,4S)-4-циклопропил-1-(1H-индол-2-

карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (30 мг, 25%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

- [0294] К смеси (3S)-N-бензил-3-{[(2S,4S)-4-циклопропил-1-(1H-индол-2-карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (30,0 мг, 0,052 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (1 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (29,0 мг, 0,104 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.
- Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 14; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением N-бензил-3-{[(2S,4S)-4-циклопропил-1-(1H-индол-2-карбонил)пирролидин-2-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (8,0 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 [M+H]⁺.

15

ПРИМЕР 42
СОЕДИНЕНИЯ 41А И 41



- [0295] К смеси метил(S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропаноата (3,00 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (15 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (15 мл, 45,0 ммоль, 4,0 экв., 3 М в воде). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Смесь

концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и доводили pH до 6 при помощи HCl (2 М). Смесь экстрагировали EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропановой кислоты (1,70 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 287 $[M+H]^+$.

[0296] К смеси (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропановой кислоты (1,70 г, 5,93 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (25 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,575 г, 5,93 ммоль, 1,0 экв.), NMM (1,80 г, 17,8 ммоль, 3,0 экв.), HOBT (0,800 г, 5,93 ммоль, 1,0 экв.) и EDCI (1,25 г, 6,53 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали 1 ч при 0 °C в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (20 мл). Органические слои промывали HCl (2 x 20 мл, 1 М), водой (20 мл), насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (2 x 20 мл) и соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (1,29 г, 66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 330 $[M+H]^+$.

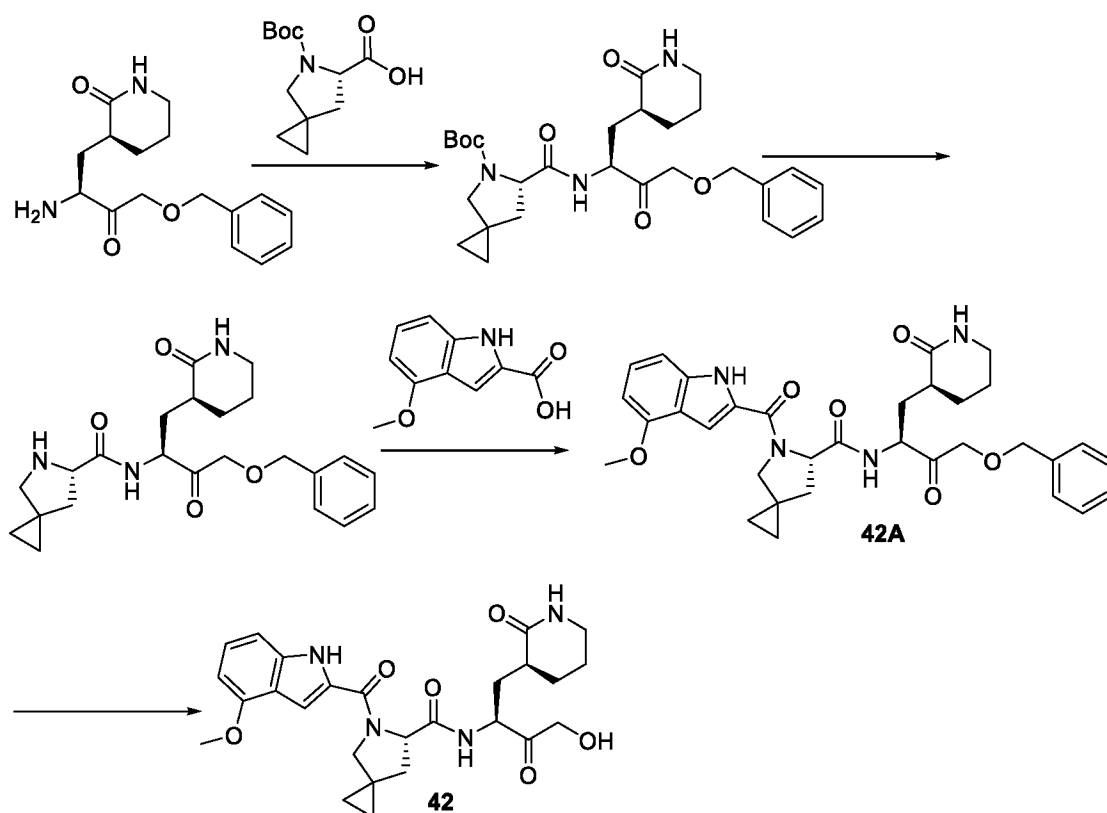
[0297] К смеси Mg (1,39 г, 57,3 ммоль, 9,0 экв.) и HgCl₂ (1,04 г, 3,83 ммоль, 0,6 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли бензилхлорметиловый простой эфир (8,99 г, 57,4 ммоль, 9,0 экв.) при -45 °C в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре от -45 °C до 5 °C. Смесь повторно охлаждали до -45 °C, добавляли трет-бутил ((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамат (2,10 г, 6,37 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (30 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл), а затем получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (0% ~ 5% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 3% ~ 4% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (700 мг, 28%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 391 $[M+H]^+$.

[0298] К смеси трет-бутил((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,768 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 4 М в 1,4-диоксане) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил)пиперидин-2-она (250 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 291 $[M+H]^+$.

[0299] К смеси (S)-3-((S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил)пиперидин-2-она (250 мг, 0,861 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (310 мг, 0,947 ммоль, 1,1 экв.) и TCFH (265 мг, 0,947 ммоль, 1,1 экв.) в ацетонитриле (6 мл) добавляли NMI (353 мг, 4,31 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 20; Rf = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (95 мг, 18%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 601 [M+H]⁺.

[0300] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (90,0 мг, 0,150 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли палладированный углерод (90,0 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере H₂. Смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали этанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DMF (2 мл) и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30 В до 52 В в течение 7 мин; 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,70, 6,40) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (11,0 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР 43
СОЕДИНЕНИЕ 42А И СОЕДИНЕНИЕ 42



[0301] В вialу объемом 40 мл помещали (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту (164 мг, 0,682 ммоль, 1,1 экв.), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (259 мг, 0,682 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (240 мг, 1,86 ммоль, 3,0 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Добавляли (S)-3-(((S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил)пиперидин-2-он) (180 мг, 0,620 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (95 : 5) с получением трет-бутил(S)-6-(((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (120 мг, 28%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 514 $[M+H]^+$.

[0302] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил(S)-6-(((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилат (100 мг, 0,195 ммоль, 1,0 экв.) и DCM (5 мл). По каплям добавляли HCl (5 мл, 2 М в простом эфире) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении при комн. темп. с получением (S)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-

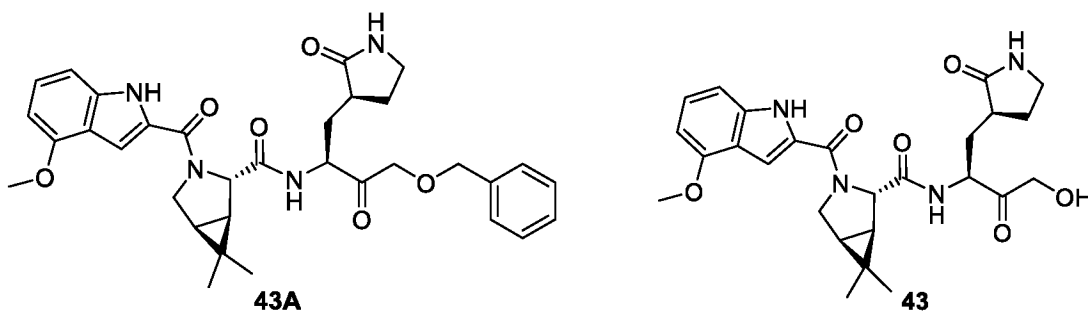
ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (100 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 414 $[M+H]^+$.

5 **[0303]** В виалу объемом 8 мл помещали 4-метокси-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (44,4 мг, 0,232 ммоль, 1,2 экв.), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (88,3 мг, 0,232 ммоль, 1,2 экв.), DMF (2,5 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (75,0 мг, 0,579 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Добавляли (S)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид (80 мг, 0,193 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (92 : 8) с получением (S)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (110 мг, 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 587 $[M+H]^+$.

15 **[0304]** В виалу на 8 мл помещали (S)-N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид (100 мг, 0,017 ммоль, 1,0 экв.), палладированный углерод (120 мг) и EtOH (5 мл). Содержимое колбы помещали в атмосферу H_2 (3 атм). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Твердые вещества отфильтровывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Prep OBD C18, 19*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 27 В до 49 В в течение 7 мин; 254 нм; время удерж. 1 (мин): 4,82. В результате очистки получали (S)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамид (16,0 мг, 18% в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,24 (с, 1H), 8,31–8,47 (м, 1H), 7,05–7,15 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 6,50 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 4,82 (уш. с, 1H), 4,55–4,70 (м, 1H), 4,46–4,52 (м, 1H), 4,12–4,25 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,81–3,82 (м, 2H), 3,05–3,15 (м, сигнал частично под пиком H_2O), 2,21–2,31 (м, 2H), 2,07–2,14 (м, 1H), 1,84–1,88 (м, 2H), 1,66–1,73 (м, 2H), 1,35–1,60 (м, 2H), 0,67 (с, 2H), 0,57 (с, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 497 $[M+H]^+$.

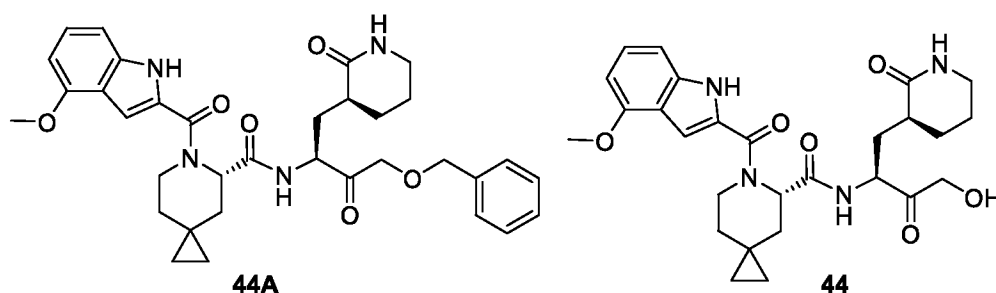
30

ПРИМЕР 44
СОЕДИНЕНИЕ 43А И СОЕДИНЕНИЕ 43



[0305] Соединение 43А (ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 587 $[M+H]^+$) и соединение 43 (ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 497 $[M+H]^+$) получали аналогично описанному для соединений 31А и 31, используя (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты.

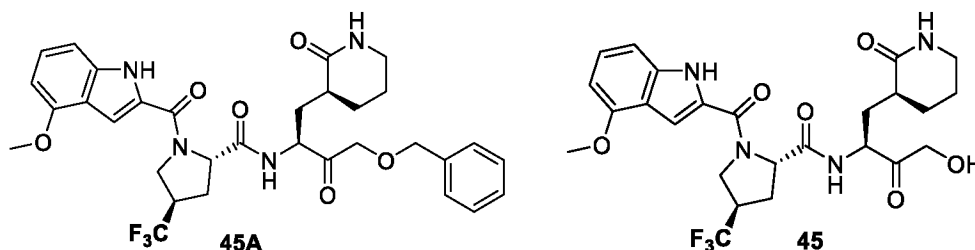
ПРИМЕР 45
СОЕДИНЕНИЕ 44А И СОЕДИНЕНИЕ 44



[0306] Соединение 44А (ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 601 $[M+H]^+$) и соединение 44 получали аналогично описанному для соединений 42А и 42, используя (S)-6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты.

15 Соединение 44: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80 °C) δ 11,31 (с, 1H), 8,30 (д, $J = 8,0$ Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,06–7,13 (м, 2H), 6,75–6,76 (м, 1H), 6,53 (д, $J = 5,6$ Гц, 1H), 5,16–5,17 (м, 1H), 4,62 (уш., 1H), 4,64–4,69 (м, 1H), 4,45–4,48 (м, 1H), 4,19–4,30 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,44–3,51 (м, 1H), 3,12–3,16 (м, 2H), 2,22–2,33 (м, 1H), 2,06–2,20 (м, 2H), 1,55–1,99 (м, 2H), 1,69–1,82 (м, 3H), 1,54–1,62 (м, 1H), 1,42–1,51 (м, 1H), 1,00–1,04 (м, 1H), 0,47–0,50 (м, 1H), 0,28–0,34 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 511 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 46
СОЕДИНЕНИЕ 45А И СОЕДИНЕНИЕ 45

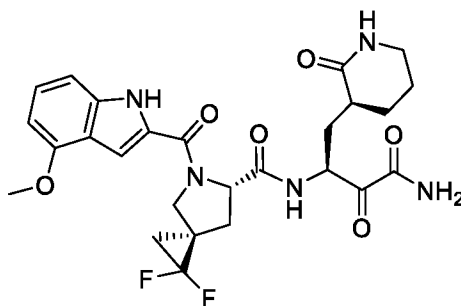


[0307] Соединение 45А и соединение 45 получали аналогично описанному для соединений 42А и 42, используя (2S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты.

[0308] Соединение 45А: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ 11,34 (с, 1H), 8,57 (уш., 1H), 7,26–7,36 (м, 5H), 7,07–7,17 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,53 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 4,90–5,10 (м, 1H), 4,48–4,56 (м, 3H), 4,24–4,36 (м, 2H), 4,03–4,19 (м, 1H), 3,95–4,05 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,20–3,40 (м, 1H), 3,05–3,15 (м, 2H), 2,35–2,50 (м, 1H), 2,19–2,33 (м, 2H), 2,08–2,18 (м, 1H), 1,69–1,87 (м, 2H), 1,55–1,68 (м, 1H), 1,25–1,50 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 629 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0309] Соединение 45: ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, 80 °C) δ 11,34 (с, 1H), 8,53 (уш., 1H), 7,06–7,24 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 6,53 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 5,00 (уш., 1H), 4,75–4,85 (м, 1H), 4,51–4,57 (м, 1H), 4,15–4,22 (м, 3H), 3,92–4,01 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,35 (уш., 1H), 3,05–3,15 (м, сигнал частично под H_2O), 2,45–2,47 (м, 1H), 2,22–2,23 (м, 2H), 2,08–2,16 (м, 1H), 1,71–1,90 (м, 2H), 1,62–1,63 (м, 1H), 1,34–1,51 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 47
СОЕДИНЕНИЕ 46



[0310] К раствору (3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (80 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли CsF (12 мг, 0,08 ммоль, 0,5 экв.) и триметилсилиланид (19 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

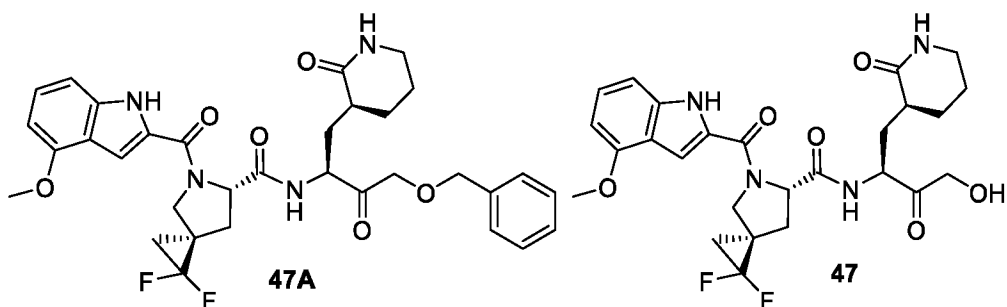
давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с H₂O : MeCN (2 : 3) с получением (3S,6S)-N-[(2S)-1-циано-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (70 мг, 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 530 [M+H]⁺.

5 **[0311]** К раствору (3S,6S)-N-[(2S)-1-циано-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (60 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли гидроксид лития (3,26 мг, 0,136 ммоль, 1,2 экв.) и H₂O₂ (38,5 мг, 1,13 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 4 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением (3S)-3-{[(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (25 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 548 [M+H]⁺.

15 **[0312]** К раствору (3S)-3-{[(3S,6S)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (10 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) добавляли IBX (10,2 мг, 0,04 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с MeOH : DCM (1 : 18), с получением (3S,6S)-N-(4-амино-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (3,3 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 546 [M+H]⁺.

25

ПРИМЕР 48
СОЕДИНЕНИЯ 47А И 47



30 **[0313]** К смеси (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пиперидин-2-она гидрохлорида (250 мг, 0,765 ммоль, 1,0 экв.) и (3S,6S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (234 мг, 0,842 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (436 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.) и

N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (296 мг, 2,29 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 х 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 х 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

- 5 Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,6; детектирование: УФ) с получением трет-бутил(3S,6S)-6-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (280 мг, 51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 $[M+H]^+$.

- 10 [0314] Смесь трет-бутил(3S,6S)-6-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (250 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3S,6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (220 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 450 $[M+H]^+$.

- 15 [0315] К смеси 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (95,0 мг, 0,498 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (258 мг, 0,679 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (176 мг, 1,36 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (3S,6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-1,1-дифтор-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида гидрохлорид (220 мг, 0,453 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 х 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 х 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (3S,6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (140 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества.

- 20 [0316] И 40 мг вышеописанного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 х 250 мм, 10 мкм; вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 51 В до 71 В в течение 7 мин; 254 нм; время удерж.: 4,72) с получением (3S,6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (19,4 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °С) δ 11,34 (с, 1H), 8,50–8,53 (м, 1H), 7,25–7,40 (м, 5H), 7,00–7,24 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 6,53 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 4,90–5,05 (м, 1H), 4,44–4,60 (м, 3H), 4,20–4,43 (м, 2H), 4,05–4,19 (м, 1H), 3,75–4,03 (м, 4H), 3,05–3,15 (м, 2H), 2,55–2,65 (м, 1H), 2,15–2,30 (м, 1H), 1,95–2,14 (м, 2H), 1,25–1,85 (м, 7H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 623 $[M+H]^+$.

- 35 [0317] К смеси (3S,6S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-1,1-дифтор-5-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (100 мг,

[0321] К смеси 1-трет-бутил-2-метил-(2S,4S)-4-изопропилпирролидин-1,2-дикарбоксилата (380 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли соляную кислоту (2 мл, 6 М в воде). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,4S)-4-изопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (220 мг, неочищенный) в виде желтого масла.

5 ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 158 $[M+H]^+$.

[0322] К смеси (2S,4S)-4-изопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (220 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (611 мг, 2,80 ммоль, 2,0 экв.) и триэтиламин (425 мг, 4,20 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-изопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (360 мг, неочищенная) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 202 $[M-56+H]^+$.

10

[0323] К смеси (2S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-изопропилпирролидин-2-карбоновой кислоты (314 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (696 мг, 1,83 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (473 мг, 3,66 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (6 мл) добавляли (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорид (400 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл). Получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г) и затем загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 10% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(2S,4S)-2-{[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-4-изопропилпирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 531 $[M+H]^+$.

15

20

25

[0324] Смесь трет-бутил(2S,4S)-2-{[(2S)-1-(бензилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-4-изопропилпирролидин-1-карбоксилата (320 мг, 0,603 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте (2 мл) : DCM (6 мл) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-{[(2S,4S)-4-изопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (260 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 431 $[M+H]^+$.

30

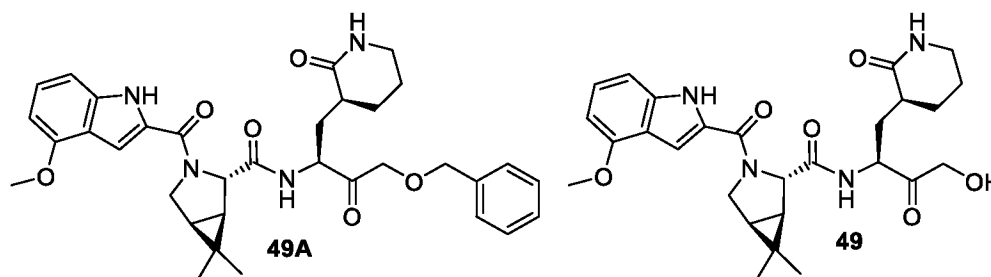
[0325] К смеси индол-2-карбоновой кислоты (97,0 мг, 0,604 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (344 мг, 0,906 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (234 мг, 1,81 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли (3S)-N-бензил-2-

35

гидрокси-3-{[(2S,4S)-4-изопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (260 мг, 0,604 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; Rf = 0,3; детектирование: УФ) с получением (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-{[(2S,4S)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-изопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (180 мг, 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 574 [M+H]⁺.

[0326] К смеси (3S)-N-бензил-2-гидрокси-3-{[(2S,4S)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-изопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (160 мг, 0,279 ммоль, 1,0 экв.) и DMSO (5 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (156 мг, 0,558 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; Rf = 0,3; детектирование: УФ) с получением N-бензил-3-{[(2S,4S)-1-(1H-индол-2-карбонил)-4-изопропилпирролидин-2-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (25,2 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 572 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 50 СОЕДИНЕНИЕ 49А И СОЕДИНЕНИЕ 49



[0327] К смеси (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (215 мг, 0,842 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (436 мг, 1,15 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (297 мг, 2,30 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пиперидин-2-он гидрохлорид (250 мг, 0,765 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл) и смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 15; R_f = 0,6; детектирование: УФ) с получением трет-бутил-(1R,2S,5S)-2-
5 {[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (320 мг, 55%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС
(ИЭР, m/z): 528 $[M+H]^+$. Смесь трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-
оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата
(220 мг, 0,417 ммоль, 1,0 экв.) в хлороводороде (3 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн.
темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-
10 (бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-
2-карбоксамида (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428
 $[M+H]^+$.

[0328] К смеси 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (91,0 мг, 0,474 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-
азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (246 мг, 0,646 ммоль, 1,5 экв.) и N-
этил-N-изопропилпропан-2-амин (167 мг, 1,29 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1R,2S,5S)-N-
15 [(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-6,6-диметил-3-
азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида гидрохлорид (200 мг, 0,431 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь
перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EA (3
x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением
20 неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза:
MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-
оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-
азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (180 мг, 64%) в виде желтого твердого вещества.

[0329] 50 мг вышеуказанного продукта очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge
25 Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN;
скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 45 В – 75 В в течение 7 мин, 254 нм; время удерж.: 5,6) с
получением (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-3-(4-
метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (27,5 мг, 58%) в
виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,24 (с, 1H), 8,30–8,80 (м, 1H), 7,22–7,42
30 (м, 5H), 7,00–7,20 (м, 3H), 6,75–6,99 (м, 1H), 6,40–6,60 (м, 1H), 4,10–4,95 (м, 7H), 3,75–3,95 (м, 4H), 3,05–
3,20 (м, 2H), 2,18–2,30 (м, 1H), 2,05–2,17 (м, 1H), 1,16–1,95 (м, 7H), 1,08 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР,
 m/z): 601 $[M+H]^+$.

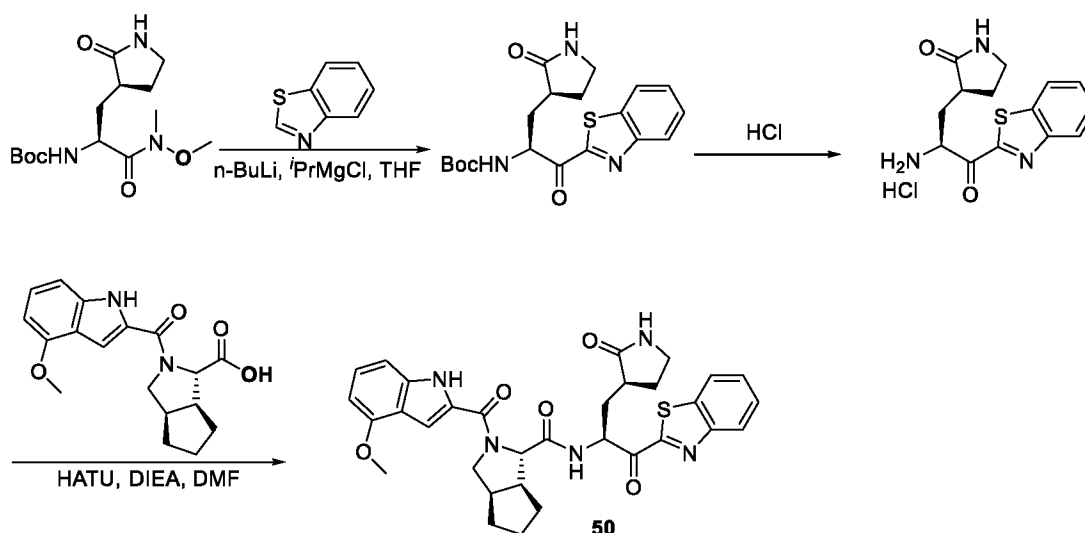
[0330] К смеси (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-
2-ил]-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида
35 (130 мг, 0,216 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли Pd/C (160 мг). Смесь перемешивали в течение
ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный

продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: 25 В – 50 В за 7 мин, 254 нм; время удерж.: 6,87) с получением (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутан-2-ил]-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-

5 карбоксиамида (57,6 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,25 (с, 1H), 8,25–8,80 (м, 1H), 6,75–7,30 (м, 4H), 6,52 (с, 1H), 4,70–5,00 (м, 1H), 4,45–4,69 (м, 2H), 4,05–4,35 (м, 3H), 3,75–3,95 (м, 4H), 3,10–3,25 (м, 2H), 2,18–2,30 (м, 1H), 2,00–2,17 (м, 1H), 1,15–1,99 (м, 7H), 1,09 (с, 3H), 0,92 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 511 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 51 СОЕДИНЕНИЕ 50



[0331] К раствору бензотиазола (1,07 г, 7,93 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-бутиллитий (3,2 мл, 7,93 ммоль, 5,0 экв.) при -78 °С и перемешивали в течение 1 ч при -78 °С в атмосфере азота. К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[метокси(метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (500 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (1,6 мл, 3,17 ммоль, 2,0 экв., 2 М в ТГФ) при -15 °С в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 20 мин при -15 °С. Эту смесь добавляли к указанному выше раствору и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт разбавляли DCM (30 мл), получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (3 г) и затем загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 10% в течение 15 мин). Собранные фракции: Фракции при 9% MeOH/DCM были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и

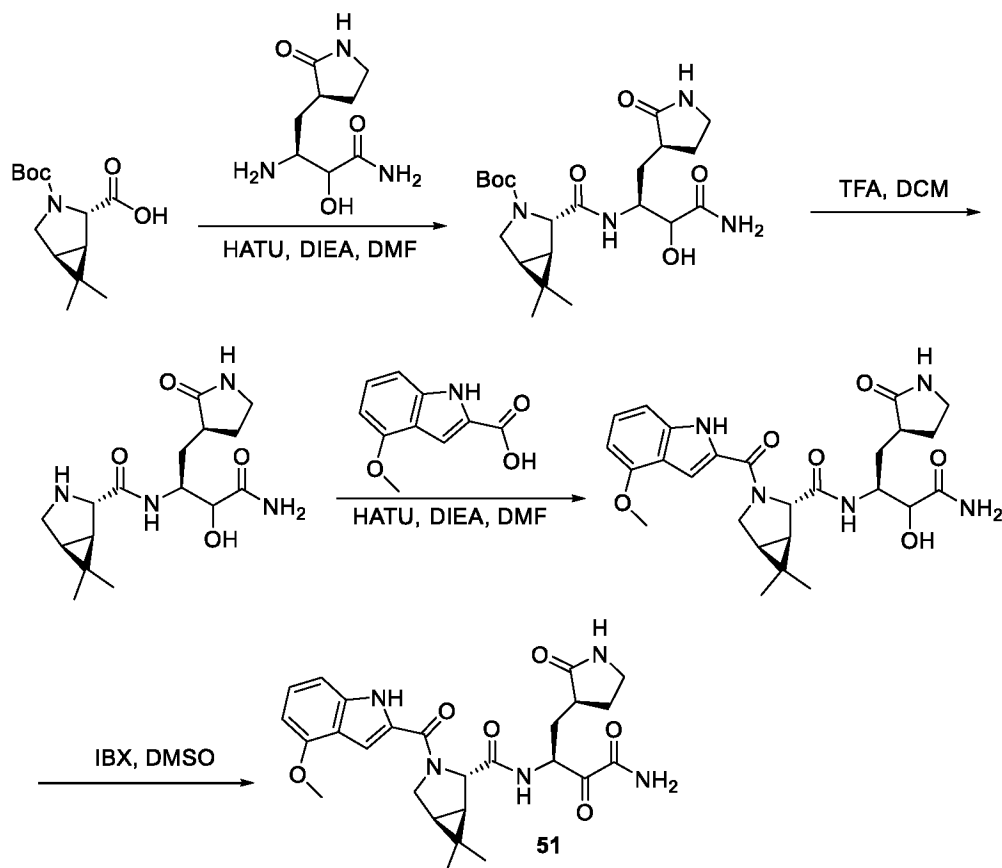
25

концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (457 мг, чистота 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290 [M-100+H]⁺.

5 [0332] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (427 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли соляную кислоту (4,3 мл, 2 М в Et₂O). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-2-амино-3-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (400 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290 [M+H]⁺.

10 [0333] К смеси (S)-3-((S)-2-амино-3-(бензо[d]тиазол-2-ил)-3-оксопропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (400 мг, неочищенный) (317 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (360 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (584 мг, 1,53 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (708 мг, 5,48 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь
15 экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колошка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 60% В в течение 10 мин, 60% В; длина волны:
20 254 нм; время удерж. (мин): 8,87) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-бензотиазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксиамида (57 мг, 8%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,87–11,53 (с, 1H), 8,45–9,11 (уш., 1H), 8,09–8,30 (м, 2H), 7,53–7,72 (м, 2H), 7,20–7,50 (с, 1H), 7,01–7,15 (м, 2H), 6,80–7,00 (м, 1H), 6,40–6,61 (м, 1H), 5,29–5,62 (м, 1H), 4,52–4,92 (м, 1H), 3,80–
25 4,10 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,58–3,72 (м, 1H), 3,08–3,22 (м, 1H), 2,85–3,01 (м, 1H), 2,51–2,79 (м, 3H), 1,40–2,25 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 600 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 52
СОЕДИНЕНИЕ 51



- [0334] К раствору (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (209 мг, 0,82 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (425 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (674 мг, 5,22 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (150 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (20 мл) и полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 35 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (70 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (9 : 91) с получением трет-бутил-(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (130 мг, 39%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 439 $[M+H]^+$.

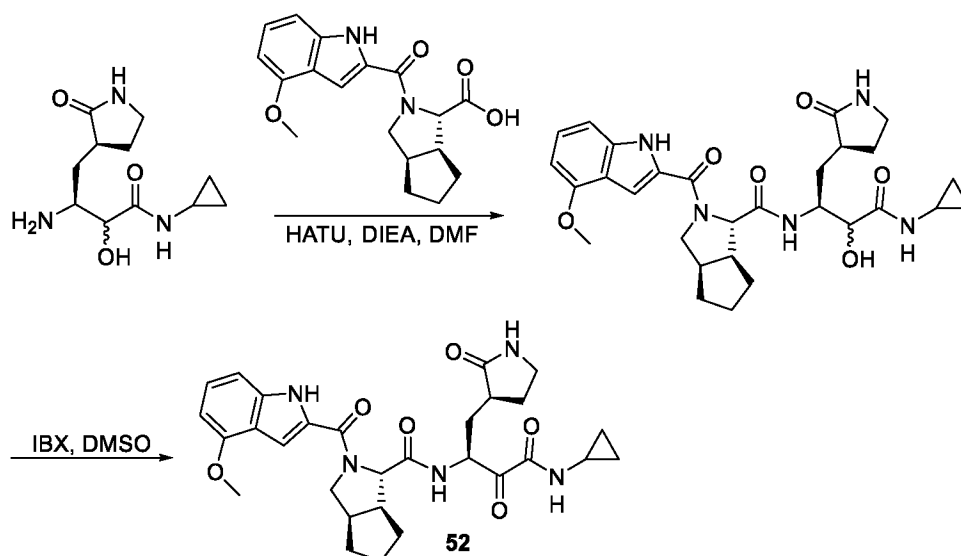
[0335] К раствору трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (130 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-{[(1R,2S,5S)-6,6-

диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (130 мг, 91%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 339 [M+H]⁺.

5 **[0336]** К раствору 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (62 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (168 мг, 0,44 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (267 мг, 2,07 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли (3S)-3-{[(1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (3 : 25) с получением (3S)-2-гидрокси-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (30 мг, 17%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 [M+H]⁺.

15 **[0337]** К раствору (3S)-2-гидрокси-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (30 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли IBX (32,8 мг, 0,12 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с MeOH : DCM (1 : 9) с получением (3S)-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (0,8 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 53
СОЕДИНЕНИЕ 52



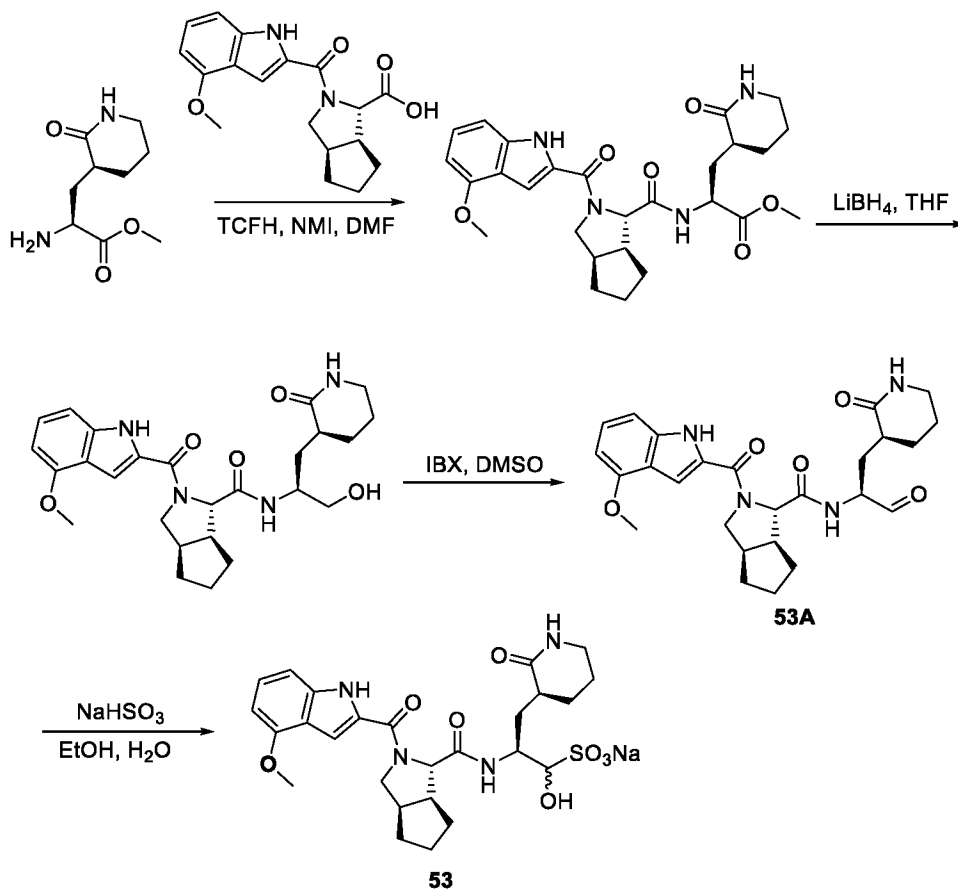
[0338] К перемешиваемому раствору (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) и (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (295 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (594 мг, 1,56 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (621 мг, 4,81 ммоль, 4,0 экв.) частями при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол, 8 : 1) с получением (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (320 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

[0339] К перемешиваемой смеси (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (300 мг, 0,540 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (457 мг, 1,63 ммоль, 3,0 экв.) частями при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол, 8 : 1) с получением 3-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо-N-циклопропил-2-оксо-4-[(3S)-2-

оксопирролидин-3-ил]бутанамида (100,3 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 550 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 54
СОЕДИНЕНИЕ 53А И СОЕДИНЕНИЕ 53



[0340] К смеси метил(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (800 мг, 2,66 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (533 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 201 $[M+H]^+$.

10

[0341] К смеси метил(2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (533 мг, 2,66 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (874 мг, 2,66 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (971 мг, 3,46 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-метилимидазол (1,75 г, 21,3 ммоль, 8,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

15

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл). Получали суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г) и затем загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 8% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (870 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 511 [M+H]⁺.

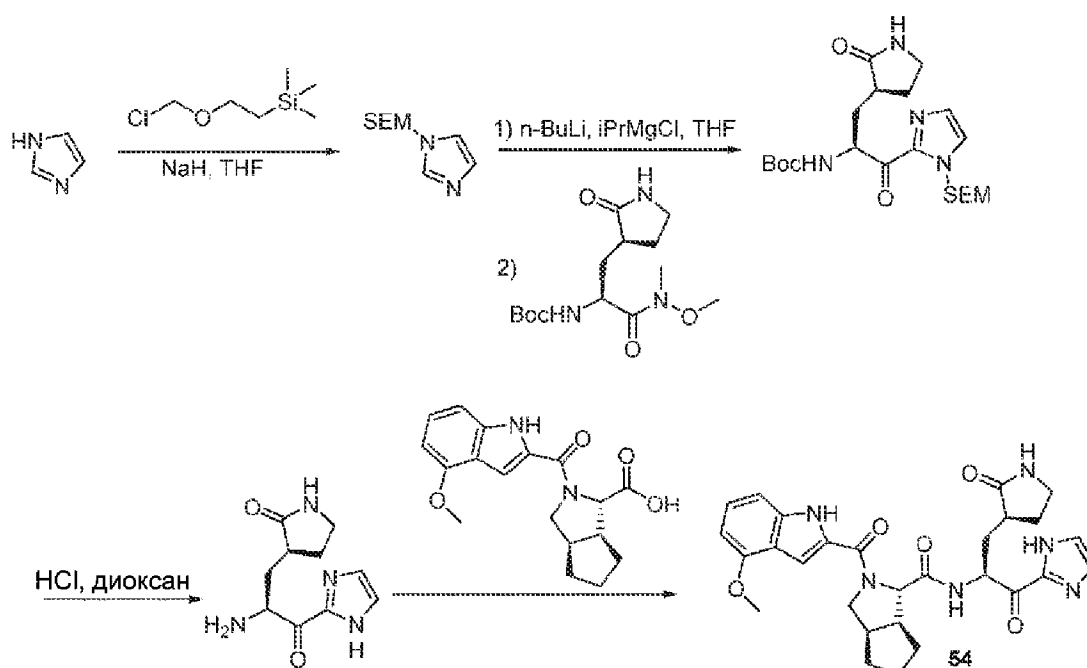
[0342] К смеси метил(2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (800 мг, 1,57 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли боргидрид лития (2,35 мл, 4,70 ммоль, 3,0 экв., 2 М в ТГФ) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин при 0 °С добавляли этанол (5 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С. Реакционную смесь гасили бисульфатом калия (20 мл, 1 М в воде). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,3; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (420 мг, 51%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 483 [M+H]⁺.

[0343] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (320 мг, 0,663 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (557 мг, 1,99 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (15 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (53 А, 130 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 481 [M+H]⁺.

[0344] К смеси (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (90 мг, 0,187 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (0,8 мл)/EtOAc (1,6 мл) добавляли раствор NaHSO₃ (26,0 мг, 0,244 ммоль, 1,3 экв.) в воде (0,4 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 50 °С. Смесь фильтровали и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт растирали с EtOAc (2 мл) с получением (2S)-2-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-1-сульфоната натрия (37,8 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 353K) δ 11,10–11,70 (м, 1H), 7,25–8,05 (м, 1H), 7,00–7,20 (м, 3H), 6,70–6,99 (м, 1H), 6,42–6,60 (м, 1H), 4,80–5,50 (м, 1H), 4,35–4,79 (м, 1H), 4,25–4,34 (м, 1H), 4,08–4,24 (м, 1H), 3,90–4,07 (м, 1H), 3,79–3,89 (м, 3H), 3,60–3,75 (м, 1H), 2,88–3,10 (м, 2H), 2,60–2,87 (м, 2H), 2,05–2,30 (м, 2H), 1,10–1,95 (м, 11H).

ПРИМЕР 55 СОЕДИНЕНИЕ 54

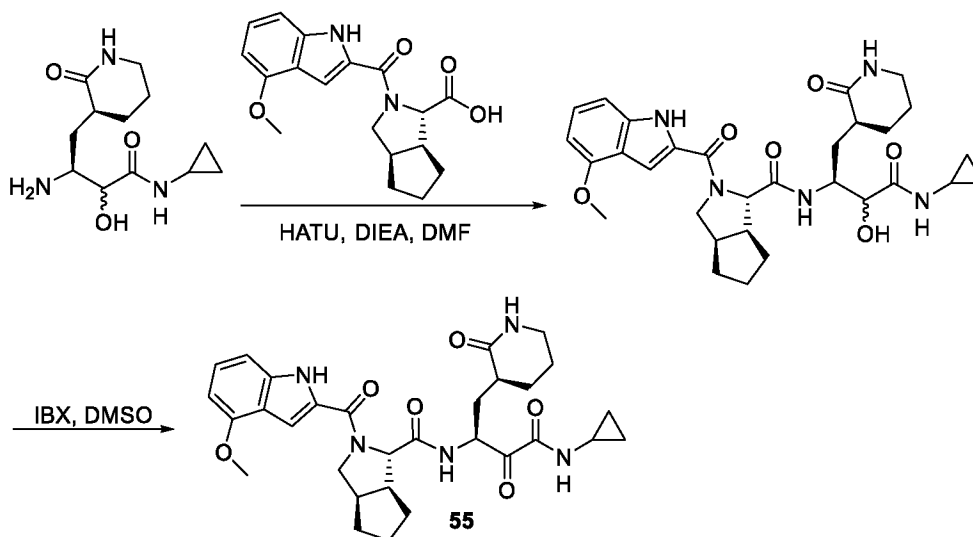


[0345] К раствору NaH (1,76 г, 60% в минеральном масле, 44,1 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (160 мл) медленно добавляли имидазол (2 г, 29,4 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем медленно добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (7,4 г, 44,1 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (3 : 7) с получением 1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазола (4 г, 25%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 199 [M+H]⁺.

[0346] К раствору 1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазола (1,57 г, 7,93 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли *n*-бутиллитий (3,2 мл, 2,5 М в гексане, 7,93 ммоль, 5,0 экв.) при -78 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч. К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-

- [метокси(метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (500 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли *i*-PrMgCl (1,6 мл, 2 М в ТГФ, 3,18 ммоль, 2,0 экв.) при -15 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при -15 °С в течение 20 мин и добавляли в указанный выше раствор при -78 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при -78 °С и реакцию гасили хлоридом аммония (2 мл).
- 5 Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью метанол : дихлорметан (3 : 97) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазол-2-ил)пропан-2-ил]карбамата (294 мг, 37%) в виде
- 10 светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 453 [M+H]⁺.
- [0347]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}имидазол-2-ил)пропан-2-ил]карбамата (250 мг, 0,55 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане добавляли хлороводород (10 мл, 4 М в диоксане). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1H-имидазол-2-ил)-3-оксопропил]пирролидин-2-она (125 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-
- 15 МС (ИЭР, *m/z*): 223 [M+H]⁺
- [0348]** К раствору (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1H-имидазол-2-ил)-3-оксопропил]пирролидин-2-она (100 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (163 мг, 0,50 ммоль, 1,1 экв.), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (407 мг, 3,15 ммоль, 7,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат (222 мг, 0,59 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при
- 20 комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с метанолом : дихлорметаном (3 : 47) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1H-имидазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-
- 25 циклопента[с]пиррол-1-карбоксиамида (8,4 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 56
СОЕДИНЕНИЕ 55



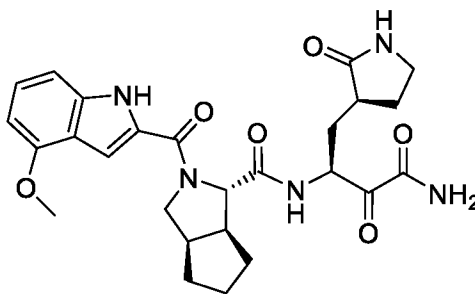
[0349] К раствору (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (194 мг, 0,760 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,760 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (15 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (405 мг, 1,06 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (491 мг, 3,80 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением (3S)-3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (190 мг, 44%). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 566 [M+H]⁺.

[0350] К раствору (3S)-3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (170 мг, 0,301 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (253 мг, 0,903 ммоль, 3,0 экв.) при перемешивании при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 20 ч при комн. темп. Реакционную смесь гасили раствором пищевой соды (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (4 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,6; детектирование: УФ) с получением 3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-N-циклопропил-2-оксо-4-

[(3S)-2-оксопирродин-3-ил]бутанамида (96,9 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 57
СОЕДИНЕНИЕ 56



[0351] К раствору (1S,3aR,6aS)-2-{1-[(бензилокси)карбонил]-4-метоксииндол-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (253 мг, 0,55 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (283 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (450 мг, 3,48 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамид (100 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением бензил 2-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (105 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 646 $[M+H]^+$.

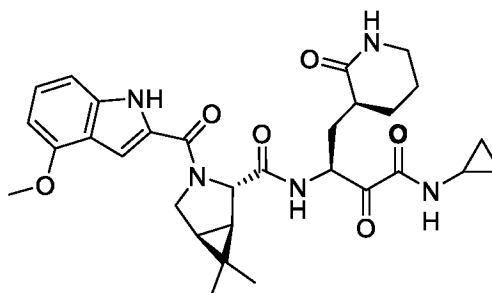
[0352] К 2-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-1-карбамоил-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилату (80 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (40 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Полученный раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (60 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 512 $[M+H]^+$.

[0353] К раствору (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (52 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли IBX (56,9 мг, 0,20 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной

ТСХ с получением 3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида (1,3 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 510 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 58
СОЕДИНЕНИЕ 57



[0354] К раствору (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (360 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (750 мг, 1,97 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (911 мг, 7,05 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамид (360 мг, 1,41 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением трет-бутил-(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (600 мг, 85%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 493 $[M+H]^+$.

[0355] К раствору трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (600 мг) в DCM (3 мл) добавляли HCl (6 мл, 2 М в Et₂O). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-N-циклопропил-3-{[(1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида (неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 393 $[M+H]^+$.

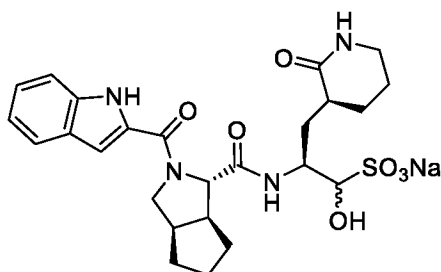
[0356] К раствору 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (233 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (648 мг, 1,70 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (786 мг, 6,09 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °C. Добавляли (3S)-N-циклопропил-3-{[(1R,2S,5S)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида гидрохлорид (522 мг, 1,22 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн.

температуру и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,3; 5 детектирование: УФ) с получением (3S)-N-циклопропил-2-гидрокси-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (165 мг, 32%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0357] К раствору (3S)-N-циклопропил-2-гидрокси-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3- 10 ил]бутанамида (150 мг, 0,265 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (223 мг, 0,795 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 8 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. 15 Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением (3S)-N-циклопропил-3-{[(1R,2S,5S)-3-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]бутанамида (56,4 мг, 37%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 564 [M+H]⁺.

20

ПРИМЕР 59
СОЕДИНЕНИЕ 58



25

[0358] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (15,6 г, 52,3 ммоль, 1,0 экв.), метил (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноат (13,3 г, 66,4 ммоль, 1,27 экв.), 1-метил-1H-имидазол (42,9 г, 523 ммоль, 10,0 экв.) и добавляли N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (19,1 г, 68,0 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (150 мл). Раствор экстрагировали ЕА (5 x 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, 30 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (96 : 4) с получением метил(2S)-2-{[(1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-3-[(3S)-

2-оксопиперидин-3-ил]пропаноата (17,5 г, 64%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 481 $[M+H]^+$.

5 [0359] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил(2S)-2-{[(1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропаноат (4,2 г, 8,74 ммоль, 1,0 экв.), этанол (40 мл), ТГФ (20 мл), $CaCl_2$ (1,94 г, 17,5 ммоль, 2,0 экв.) и $NaBH_4$ (1,32 г, 35,0 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем осторожно выливали в избыток раствора 1 М лимонная кислота/лед (80 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (5 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

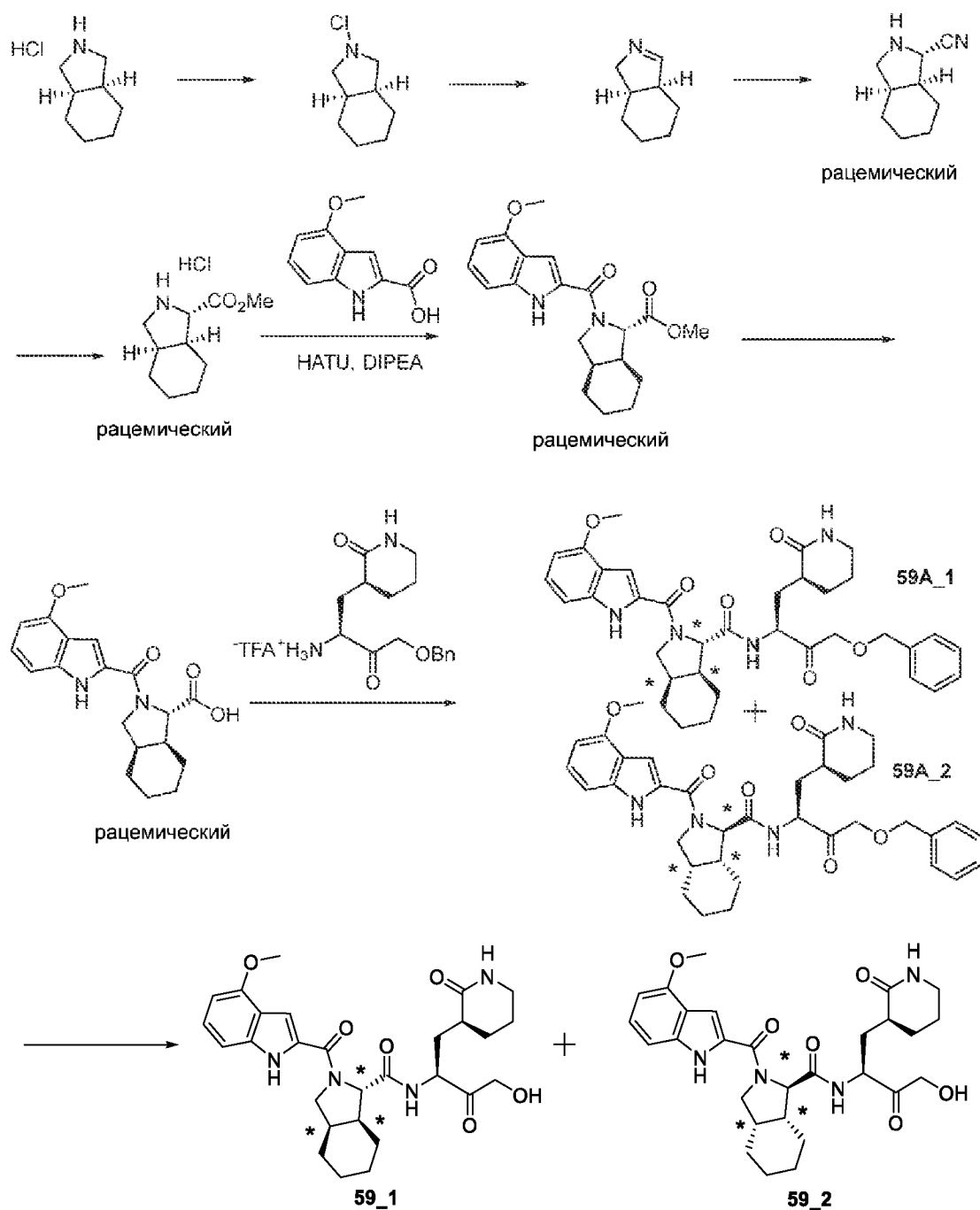
10 Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (95 : 5) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (3,4 г, 84%) в виде полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 453 $[M+H]^+$.

[0360] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (2 г, 4,42 ммоль, 1,0 экв.), DMSO (40 мл) и IBX (3,71 г, 13,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили тиосульфатом натрия (1 М, 20 мл) и насыщ. раствором бикарбоната натрия (20 мл). Раствор экстрагировали ЕА (5 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (95 : 5) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (1,1 г, 50%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 451 $[M+H]^+$.

25 [0361] В вialу объемом 40 мл помещали (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (300 мг, 0,666 ммоль, 1,00 экв.), ЕА (20 мл), этиловый спирт (7,5 мл). Добавляли гидрид триоксида серы (92 мг, 0,886 ммоль, 1,3 экв.) в H_2O (3,75 мл). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 50 °С. Смеси давали остыть до комн. темп., а затем фильтровали. Твердое вещество тщательно промывали абсолютным этанолом (50 мл). Фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтоватого масла. Маслянистый продукт обрабатывали этиловым эфиром (2 x 50 мл) с образованием (2S)-2-{[(1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопиперидин-3-ил]пропан-1-сульфоната натрия (206 мг, 48%) в виде твердого вещества грязно-желтого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,42–11,53 (м, 1H), 7,40–8,20 (м, 3H), 6,70–7,38 (м, 4H), 5,23–5,58 (м, 1H), 3,62–4,89 (м, 5H), 2,59–3,21 (м, 4H), 1,29–2,32 (м, 13H).

35

ПРИМЕР 60
СОЕДИНЕНИЕ 59_1, 59_2, 59A_1 И 59A_2



5 [0362] Абсолютная конфигурация хиральных центров, отмеченная знаком *, задана ориентировочно.

[0363] К перемешиваемой суспензии *цис*-2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидро-1Н-изоиндола гидрохлорида 1 (1,62 г, 10 ммоль) в МТВЕ (15 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (5 мл, 2 н., 10 ммоль, 1 экв.). Полученную двухфазную смесь обрабатывали ~ 10%-м раствором гипохлорита

натрия (13 мл, ~ 20 ммоль, ~ 2 экв.) и смесь перемешивали до израсходования исходного материала, что обнаруживали с помощью ТСХ (~ 15 мин). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали до ~ 10 мл с получением раствора в МТБЕ (3aR,7aS)-2-хлороктагидро-1H-изоиндола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[0364] DBU (1,5 мл, 10 ммоль, 1 экв.) добавляли к раствору tel-(3aR,7aS)-2-хлороктагидро-1H-изоиндола, и смесь перемешивали при 40 °С в течение 3 ч пока исходный материал не прекращал обнаруживаться с помощью ТСХ. Смесь промывали солевым раствором и концентрировали с получением (3aS,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1H-изоиндола в виде желтого масла. Масло растворяли в DCM (15 мл) и метаноле (1,6 мл, 40 ммоль, 10 экв.). Полученный раствор обрабатывали триметилсилилцианидом (2,5 мл, 20 ммоль, 2 экв.) при перемешивании при 0 °С. Через 15 мин смесь промывали водн. раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Рацемический (1S,3aR,7aS)-октагидро-1H-изоиндол-1-карбонитрил выделяли колоночной хроматографией на силикагеле в 3–7% метанол-DCM и получали бледно-желтое масло (900 мг, 60%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 151,15 [M+H]⁺.

[0365] Рацемический (1S,3aR,7aS)-октагидро-1H-изоиндол-1-карбонитрил (900 мг, 6 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл). Раствор обрабатывали 4 М раствором хлороводорода в диоксане (5 мл). После 5 ч при 50 °С смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого масла. Масло растворяли в ацетоне (~ 10 мл) и раствор обесцвечивали активированным углем. После фильтрования бледно-желтый фильтрат концентрировали досуха с получением рацемического метил tel-(1S,3aR,7aS)-октагидро-1H-изоиндол-1-карбоксилата, соли HCl (980 мг, 74%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆-D₂O), δ: 4,17 (д, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,30 (дд, 1H), 3,03 (дд, 1H), 2,41–2,44 (м, 1H), 2,28–2,29 (м, 1H), 1,26–1,39 (м, 8H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 184,1 [M+H]⁺.

[0366] К перемешиваемому раствору метил tel-(1S,3aR,7aS)-октагидро-1H-изоиндол-1-карбоксилата, соль HCl (90 мг, 0,41 ммоль, 1 экв.) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (86 мг, 0,45 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) при 0 °С добавляли DIPEA (0,36 мл, 2,05 ммоль, 5 экв.), затем HATU (202 мг, 0,53 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч и реакцию гасили 2 М соляной кислотой (1 мл). Смесь разбавляли EA. Объединенный раствор промывали солевым раствором, раствором бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Рацемический метил tel-(1S,3aR,7aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидро-1H-изоиндол-1-карбоксилат (101 мг, 69%) выделяли в виде грязно-белой пены посредством колоночной хроматографии на силикагеле в EA : гексане (10–50%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆), δ: 9,33 (с, 1H), 7,24 (дд, 1H), 7,09 (д, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,53 (д, 1H), 4,52 (д, 1H), 4,12 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,90 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 2,59 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,61–1,44 (м, 7H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 357,25 [M+H]⁺.

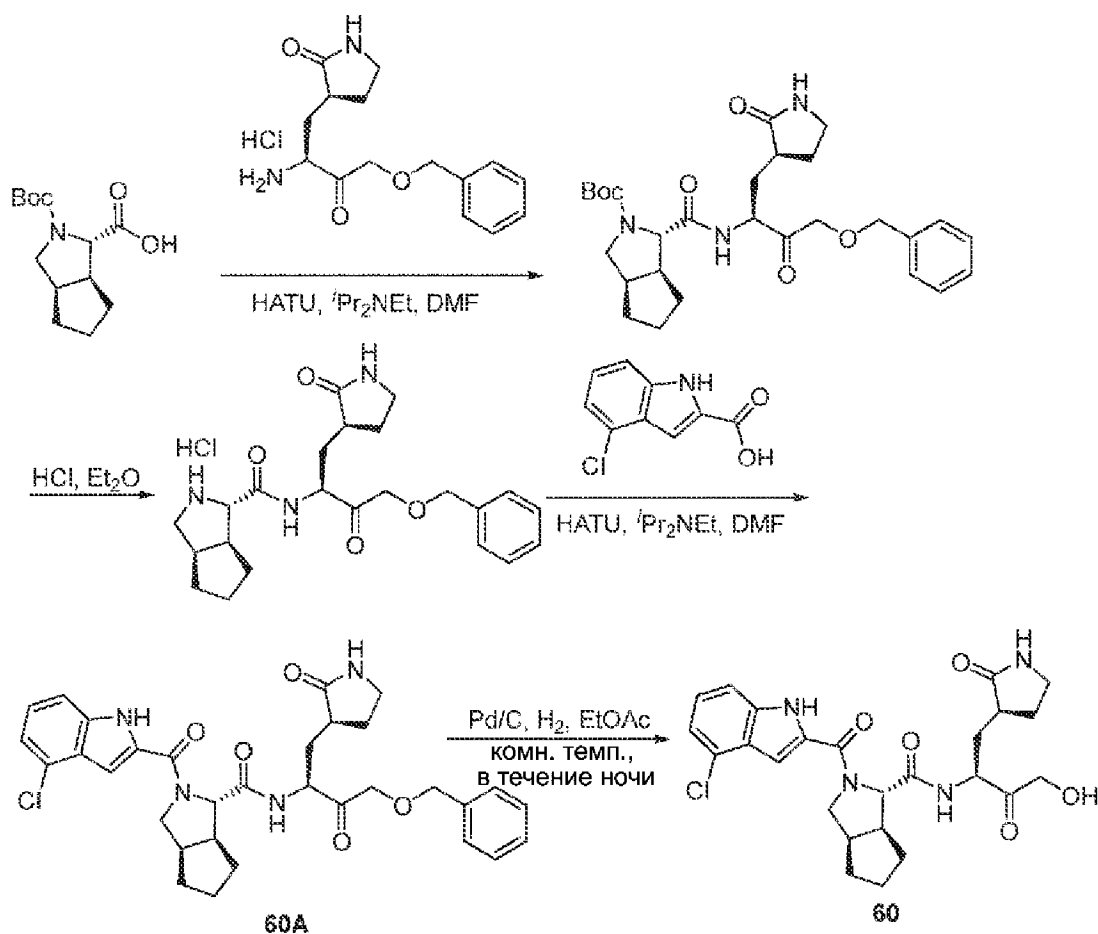
[0367] К раствору рацемического метил tel-(1S,3aR,7aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидро-1H-изоиндол-1-карбоксилата (101 мг, 0,28 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 6 н.

водного раствора соляной кислоты. Смесь нагревали при 95 °С в течение 4 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума и продукт подвергали азеотропной сушке путем совместного выпаривания с изопропилацетатом (2х). Полученную неочищенную рацемическую *rel*-(1*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоновую кислоту использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 343,05 [*M*+*H*]⁺.

[0368] Раствор трет-бутил((*S*)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (75 мг, 0,19 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (0,2 мл). Через 1 ч раствор разбавляли DCM и концентрировали при пониженном давлении досуха. Полученную соль TFA объединяли с *rel*-(1*S*,3*aR*,7*aS*)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоновой кислотой (~0,28 ммоль) и DMF (2 мл). Раствор охлаждали до -25 °С и обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламином (0,174 мл, 1 ммоль) и HATU (84 мг, 0,22 ммоль). Смесь выдерживали при 0 °С в течение 1 ч и реакцию гасили 0,1 *N* соляной кислотой (10 мл). Смесь собирали в EA и водную фазу отделяли. Органический слой последовательно промывали соевым раствором и водн. раствором бикарбоната натрия. После сушки над сульфатом натрия раствор концентрировали и диастереомерную смесь (1*S*,3*aR*,7*aS*)-*N*-((*S*)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида и (1*R*,3*aS*,7*aR*)-*N*-((*S*)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида (50 мг, 41%) выделяли посредством колоночной хроматографии на силикагеле в 2–10%-м метаноле в DCM. Половину диастереомерной смеси (25 мг) разделяли препаративной ВЭЖХ в 25–95% 0,1%-й водной муравьиной кислоты в ацетонитриле в течение 25 мин. **59A_1** (первый элюируемый пик): 5,7 мг; ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 615,45 [*M*+*H*]⁺. **59A_2** (второй элюируемый пик): 6,0 мг; ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 615,45 [*M*+*H*]⁺.

[0369] Раствор смеси (1*S*,3*aR*,7*aS*)-*N*-((*S*)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида и (1*R*,3*aS*,7*aR*)-*N*-((*S*)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида (25 мг, 0,04 ммоль) в метаноле (2 мл) гидрогенизировали над Pd-C (20 мг) при атмосферном давлении (баллон) в течение ночи. После отфильтровывания катализатора фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь (1*S*,3*aR*,7*aS*)-*N*-((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида и (1*R*,3*aS*,7*aR*)-*N*-((*S*)-4-гидрокси-3-оксо-1-((*S*)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1*H*-индол-2-карбонил)октагидро-1*H*-изоиндол-1-карбоксамида разделяли препаративной ВЭЖХ в 25–95% 0,1%-й водной муравьиной кислоты в ацетонитриле в течение 25 мин. **59_1**: 3,9 мг; ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 525,25 [*M*+*H*]⁺. **59_2**: 4,1 мг; ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 525,35 [*M*+*H*]⁺.

ПРИМЕР 61
СОЕДИНЕНИЯ 60А И 60



[0370] К смеси (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пирролидин-2-она гидрохлорида (2,50 г, 7,99 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (2,04 г, 7,99 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (4,56 г, 12,0 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (50 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (3,10 г, 24,0 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (60 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 60 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (60 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (6 г), а затем загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (0% ~ 5% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 3% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (1S,3aR,6aS)-1-[[[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил]-

гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (2,2 г, 50%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 514 $[M+H]^+$.

[0371] Смесь трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (220 мг, 0,428 ммоль, 1,0 экв.) с хлороводородом (5 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (200 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 414 $[M+H]^+$.

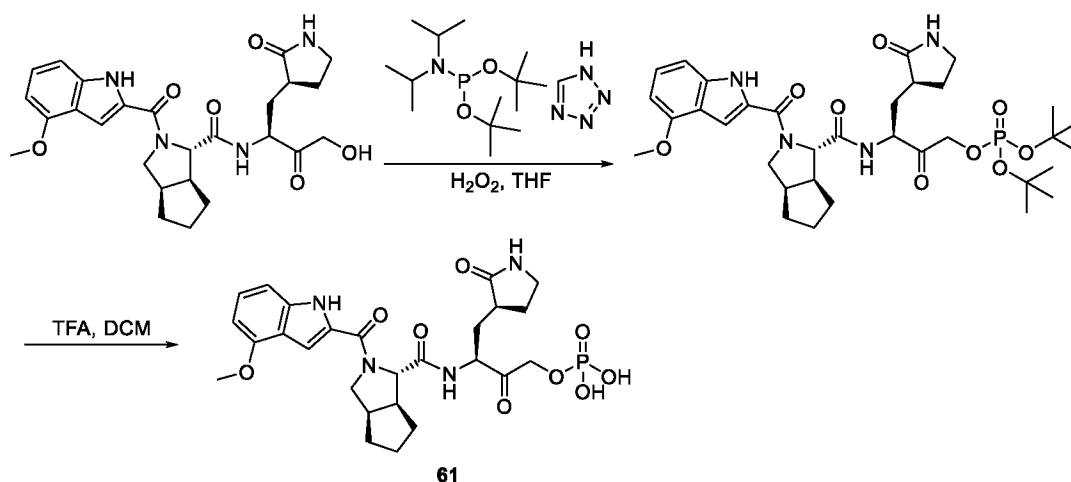
[0372] К смеси 4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (87,0 мг, 0,444 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (254 мг, 0,666 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (172 мг, 1,33 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (200 мг, 0,444 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (170 мг, 60%) в виде желтого твердого вещества. Продукт (40 мг) очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 44% В до 54% В в течение 10 мин, 54% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 8,78 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (16,1 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 591 $[M+H]^+$.

[0373] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (90,0 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (2 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (80 мг). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целитовую подложку и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 42% В в течение 10 мин, 42% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 10,12 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (20,2 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,66 (с, 1H), 8,42 (ус, 1H),

7,45 (д, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,19 (т, $J = 7,6$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J = 7,2$ Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,35–4,90 (м, 3H), 3,90–4,30 (м, 3H), 3,70–3,85 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 2H), 2,60–2,89 (м, 2H), 2,30–2,40 (м, 1H), 1,43–2,18 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 501 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 62
СОЕДИНЕНИЕ 61

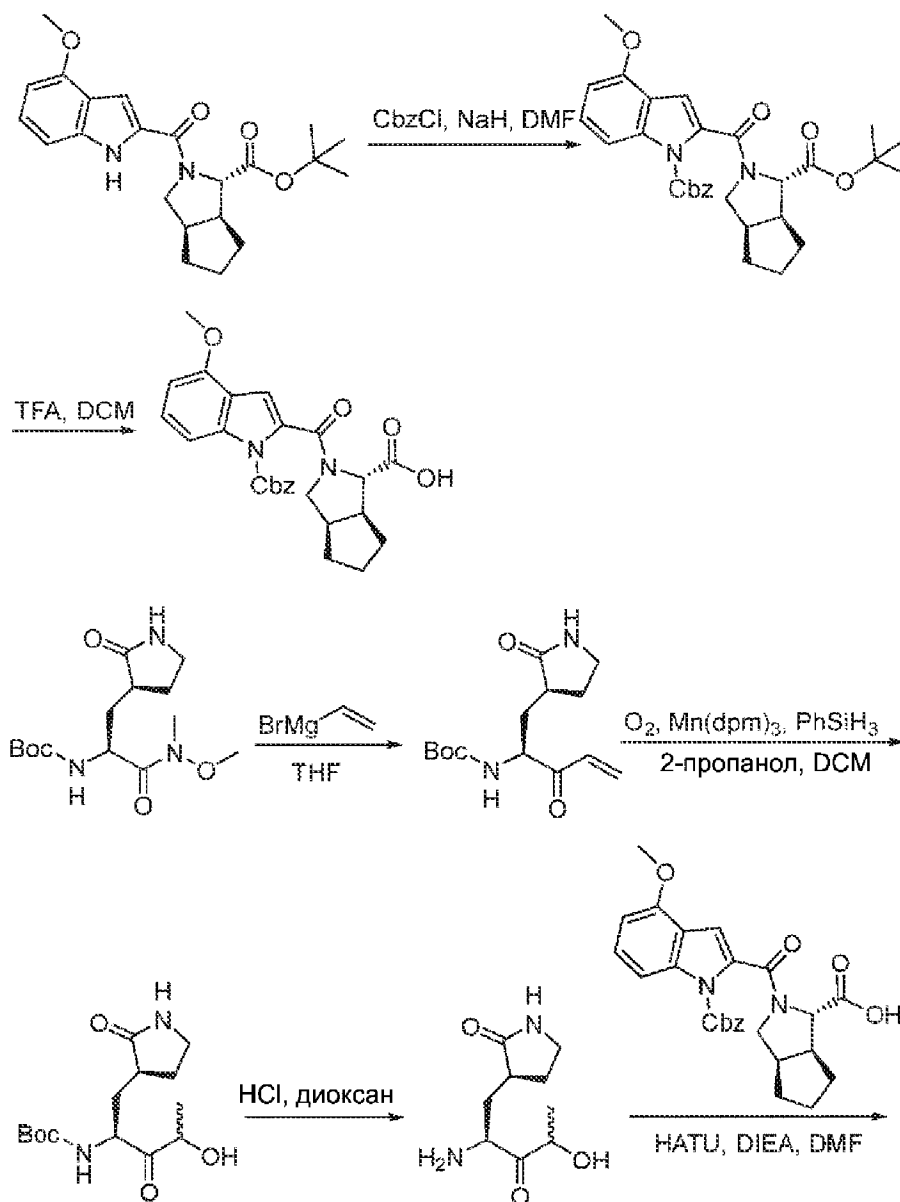


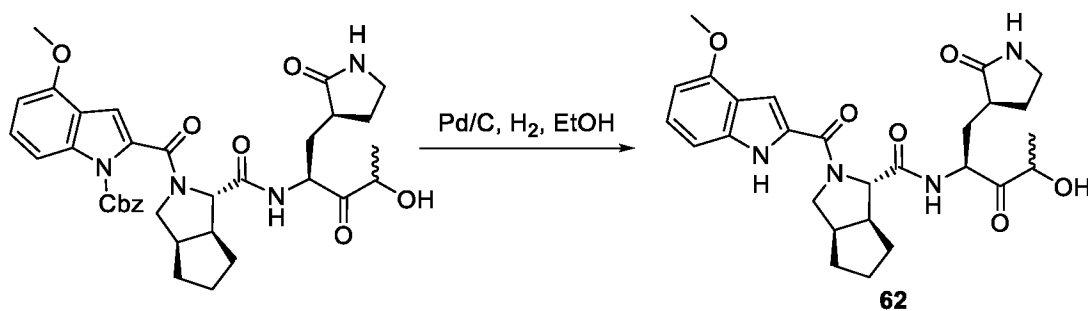
[0374] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (300 мг, 0,604 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли тетразол (4,03 мл, 1,81 ммоль, 3,0 экв., 0,45 М в ACN) и [бис(трет-бутоксифосфанил)диизопропиламин (168 мг, 0,603 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи с 0 °С до комн. темп. Добавляли перекись водорода (0,6 мл, 30% в воде) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; $R_f = 0,4$; детектирование: УФ) с получением (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутил ди-трет-бутилфосфата (180 мг, 35%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 689 $[M+H]^+$.

[0375] К смеси (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутил ди-трет-бутилфосфата (140 мг, 0,203 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 30% В в течение 10 мин, 30% В; длина

волны: 25 нм; время удерж. (мин): 7,33) с получением (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутоксифосфоновой кислоты (52,7 мг, 44%) в виде твердого вещества почти белого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,26 (с, 1H), 8,46 (уш., 1H), 7,32 (с, 1H), 7,00–7,20 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,52 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 4,42–4,75 (м, 4H), 3,96–4,22 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,65–3,76 (м, 1H), 2,85–3,20 (м, 2H), 2,60–2,84 (м, 2H), 2,28–2,44 (м, 1H), 1,40–2,25 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 577 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 63
СОЕДИНЕНИЕ 62





[0376] К раствору трет-бутил(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксилата (1,50 г, 3,90 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,203 г, 60% в минеральном масле, 5,07 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли бензилхлорформиат (0,87 г, 5,07 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С. Раствор перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 с H₂O : MeCN (2 : 3) с получением бензил-2-[(1S,3aR,6aS)-1-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (200 мг, 9%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

[0377] К раствору бензил-2-[(1S,3aR,6aS)-1-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (200 мг, 0,386 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-2-{1-[(бензилокси)карбонил]-4-метоксииндол-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (150 мг, 61%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 463 [M+H]⁺.

[0378] К раствору трет-бутил-N-[(1S)-1-[метокси (метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (1,8 г, 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (18 мл) медленно добавляли бром(этилен)магний (40 мл, 1 М в ТГФ, 40 ммоль, 7,0 экв.) при 0 °С в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем медленно выливали в соляную кислоту (40 мл, 2 М) при 0 °С. Полученный раствор экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил-N-[(2S)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пент-4-ен-2-ил]карбамата (1 г, 56%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 283 [M+H]⁺.

[0379] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пент-4-ен-2-ил]карбамата (800 мг, 2,83 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) и 2-пропанол (8 мл) добавляли трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато)марганца (III) (34,3 мг, 0,057 ммоль, 0,02 экв.). Добавляли фенилсилан (2,15 г, 19,8 ммоль, 7,0 экв.) при 0 °С в атмосфере кислорода. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и реакцию гасили насыщ. тиосульфатом натрия (5 мл). Полученный раствор

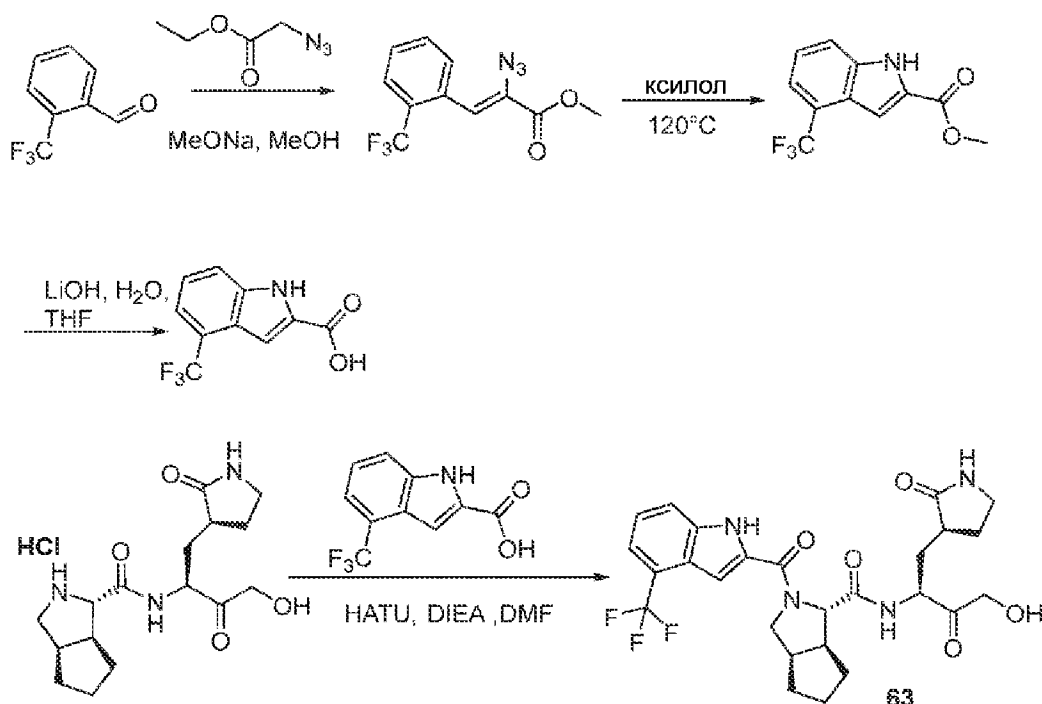
экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 24) с получением трет-бутил-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пентан-2-ил]карбамата (270 мг, 27%) в виде
5 белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 301 [M+H]⁺.

[0380] Раствор трет-бутил-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пентан-2-ил]карбамата (100 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (1 мл, 4 М в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-гидрокси-3-оксопентил]пирролидин-2-она (70 мг, 73%) в виде твердого вещества почти белого
10 цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 201 [M+H]⁺.

[0381] К раствору (1S,3aR,6aS)-2-{1-[(бензилокси)карбонил]-4-метоксииндол-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (178 мг, 0,385 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (199 мг, 0,525 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (316 мг, 2,45 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали
15 при 0 °C в течение 30 мин и добавляли (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-гидрокси-3-оксопентил]пирролидин-2-он (70 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 3 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 24) с получением бензил-2-
20 ((1S,3aR,6aS)-1-((4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пентан-2-ил)карбамоил)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-метокси-1H-индол-1-карбоксилата (100 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 645 [M+H]⁺.

[0382] К раствору бензил-2-((1S,3aR,6aS)-1-((4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пентан-2-ил)карбамоил)октагидроциклопента[с]пиррол-2-карбонил)-4-метокси-1H-индол-1-
25 карбоксилата (80 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (3 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (40 мг). Смесь перемешивали при ком. темп. в атмосфере водорода (3 атм) в течение 4 ч. Полученный раствор фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25 В до 40 В в течение 10
30 мин; 254 нм; время удерж.1 (мин): 9,38) с получением (1S,3aR,6aS)-N-(4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пентан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (8 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 511 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 64
СОЕДИНЕНИЕ 63



[0383] К перемешиваемой смеси метанолат натрия (8,27 г, 46,0 ммоль, 4,0 экв.) в метаноле (20 мл) добавляли смесь 2-(трифторметил)бензальдегида (2,00 г, 11,5 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетата (5,93 г, 46,0 ммоль, 4,0 экв.) в метаноле (20 мл) при -10 °С в течение 1,5 ч. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -10 °С и реакцию гасили смесью вода/лед (50 мл) при 0 °С. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью РЕ : ЕА (12 : 1) с получением метил-2-азидо-3-[2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (1,17 г, выход 37%) в виде желтого твердого вещества.

[0384] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-[2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (1,00 г, 3,68 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (20 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и элюировали смесью РЕ : ЕА (12 : 1) с получением метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (840 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 242 [M-H]⁻.

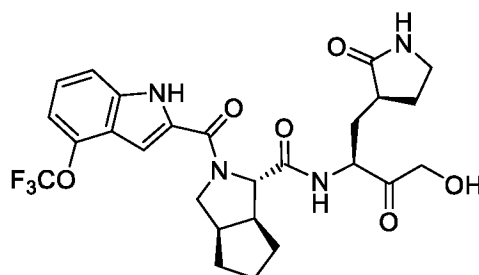
[0385] К перемешиваемой смеси метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (400 мг, 1,64 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (5 мл) по каплям добавляли гидроксид лития (197 мг, 8,22 ммоль, 5,0 экв.) в воде (5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп., а затем разбавляли водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (30 мл). Водные слои подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (300 мг, выход 77%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,33 (с, 1H), 12,38 (с, 1H), 7,73–7,77 (м, 1H), 7,39–7,50 (м, 2H), 7,09–7,12 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 228 [M-H]⁻.

[0386] К перемешиваемой смеси 4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (91,0 мг, 0,397 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (128 мг, 0,990 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли о-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (164 мг, 0,430 ммоль, 1,3 экв.) частями при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (119 мг, 0,331 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол, 12 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (80 мг) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (80 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 45% В в течение 10 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,13, 9,10) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-[4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (29,0 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (353K, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (с, 1H), 8,39–8,41 (м, 1H), 7,76–7,79 (м, 1H), 7,32–7,45 (м, 3H), 6,93 (с, 1H), 4,43–4,75 (м, 3H), 4,11–4,27 (м, 3H), 3,71–3,74 (м, 1H), 3,07–3,18 (м, 2H), 2,66–2,81 (м, 2H), 2,21–2,41 (м, 1H), 1,91–2,21 (м, 3H), 1,82–1,90 (м, 1H), 1,58–1,81 (м, 5H), 1,45–1,57 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

25

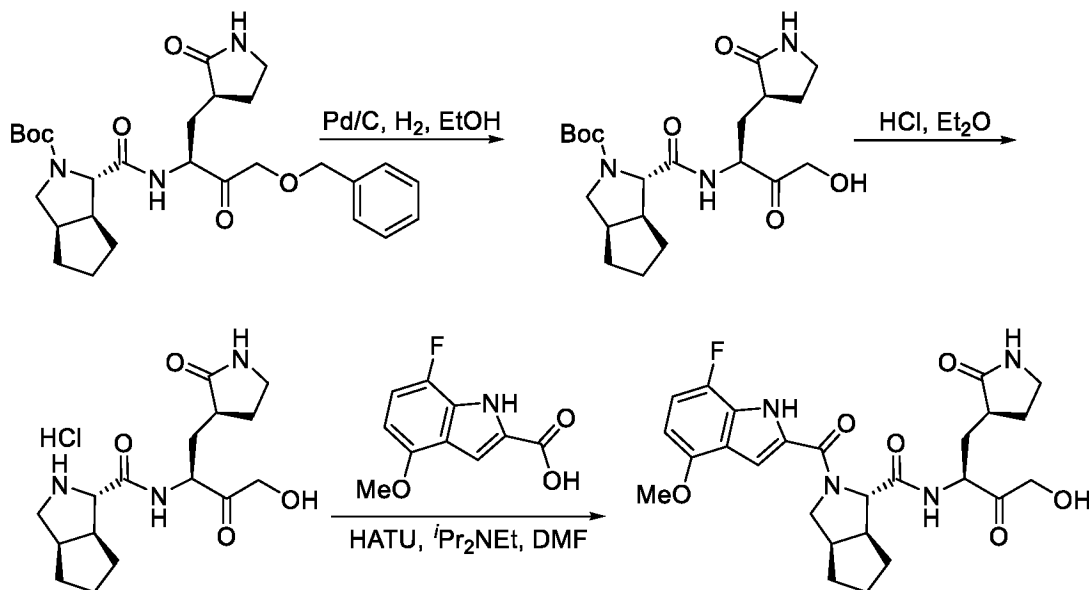
ПРИМЕР 65
СОЕДИНЕНИЕ 64



[0387] К смеси 4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (89,0 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (206 мг, 0,541 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (140 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3,00 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-

октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (130 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 14; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 67% В в течение 7 мин, 67% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,12 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-[4-(трифторметокси)-1H-индол-2-карбонил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (42,7 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (353K, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,74 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,40–7,50 (м, 1H), 7,15–7,39 (м, 2H), 6,75–7,05 (м, 2H), 4,34–5,00 (м, 3H), 3,82–4,33 (м, 3H), 3,55–3,81 (м, 1H), 3,10–3,20 (м, 2H), 2,60–2,89 (м, 2H), 2,23–2,45 (м, 1H), 1,42–2,29 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 551 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 66
СОЕДИНЕНИЕ 65



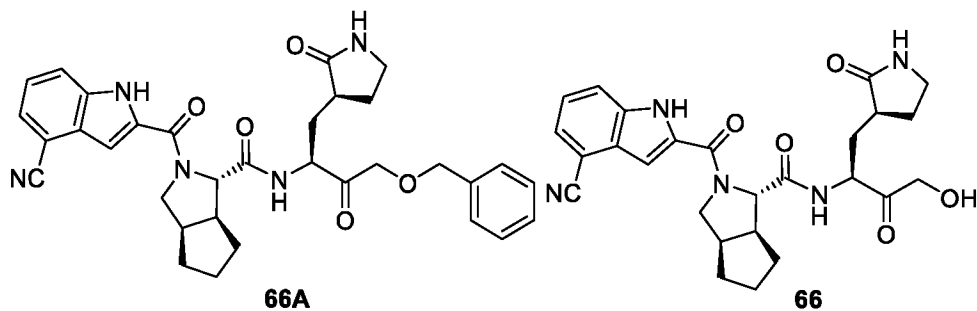
[0388] К смеси трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (2,00 г, 3,89 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (30 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (2 г). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целитовую подложку. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-

гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (1,68 г, 92%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 424 $[M+H]^+$.

[0389] Смесь трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (1,68 г, 3,97 ммоль, 1,0 экв.) и хлороводорода (20 мл, 2 М в Et₂O) перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (1,2 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 324 $[M+H]^+$.

[0390] К смеси 7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (70,0 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (190 мг, 0,500 ммоль, 1,5 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (129 мг, 0,999 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (120 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 14; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 27% В до 50% В в течение 7 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 6 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (37,7 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (353K, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,61 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,75–7,05 (м, 2H), 6,30–6,50 (м, 1H), 4,55–4,95 (м, 2H), 4,40–4,54 (м, 1H), 4,12–4,30 (м, 2H), 3,93–4,10 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,60–3,75 (м, 1H), 3,05–3,25 (м, 2H), 2,60–2,80 (м, 2H), 2,22–2,45 (м, 1H), 1,45–2,06 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 515 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 67
СОЕДИНЕНИЕ 66А И СОЕДИНЕНИЕ 66



[0391] К перемешиваемой смеси 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты (82,6 мг, 0,444 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (172 мг, 1,33 ммоль, 3,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (253 мг, 0,660 ммоль, 1,5 экв.) частями при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 10 °С, а затем добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (200 мг, 0,444 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол, 1 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (80 мг) в виде твердого вещества желтого цвета. Неочищенный продукт (30 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 58% В в течение 10 мин, 58% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,55) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (7 мг) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (353K, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,22 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 7,79–7,82 (м, 1H), 7,55–7,58 (м, 1H), 7,19–7,44 (м, 7H), 7,00 (с, 1H), 3,91–4,84 (м, 7H), 3,60–3,86 (м, 1H), 3,07–3,25 (м, 2H), 2,71–2,86 (м, 1H), 2,58–2,70 (м, 1H), 2,17–2,38 (м, 1H), 1,48–2,01 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 582 [M+H]⁺.

[0392] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (30,0 мг, 0,052 ммоль, 1,0 экв.) и ЕА (10 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (30,0 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ЕА (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (30 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 23% В до 48% В в течение 7 мин, 48% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,63) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (1,9 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 492 [M+H]⁺.

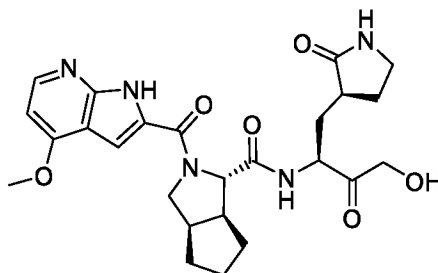
Альтернативный синтез соединения 66:

[0393] К перемешиваемой смеси 4-циано-1H-индол-2-карбоновой кислоты (52,5 мг, 0,282 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламина (91,1 мг, 0,705 ммоль, 3,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния

гексафторфосфат (134 мг, 0,352 ммоль, 1,5 экв.) частями при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С, а затем добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (76,0 мг, 0,235 ммоль, 1,00 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (15 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной TLC (дихлорметан : метанол, 12 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (50 мг) в виде желтого масла.

Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 28% В до 38% В в течение 10 мин, 38% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 7,42, 8,52) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-циано-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (5,5 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 492 $[M+H]^+$.

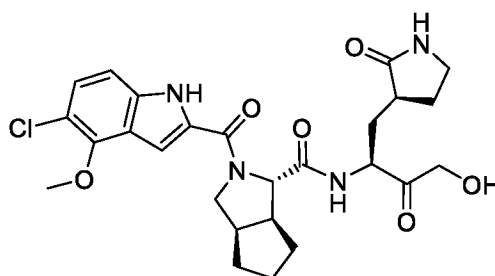
ПРИМЕР 68 СОЕДИНЕНИЕ 67



[0394] К смеси 4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (70,0 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (165 мг, 0,433 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (140 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (130 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали с помощью колонки C18 с CH₃CN : вода (0,05% TFA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (100 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; R_f = 0,3; детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта (40 мг). Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 13% В до 35% В в течение 7 мин, 35% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,23 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-{4-

метокси-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-карбонил}-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (17,0 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (353К, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (с, 1Н), 8,38 (уш., 1Н), 8,22 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 7,31 (с, 1Н), 6,86 (с, 1Н), 6,67 (д, *J* = 5,2 Гц, 1Н), 4,38–5,00 (м, 3Н), 4,10–4,35 (м, 2Н), 3,86–4,09 (м, 4Н), 3,60–3,75 (м, 1Н), 2,82–3,05 (м, 2Н), 2,60–2,80 (м, 2Н), 2,25–2,40 (м, 1Н), 1,45–2,20 (м, 10Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 498 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 69
СОЕДИНЕНИЕ 68



[0395] В вials объемом 40 мл помещали метоксид натрия (8,45 мл, 30% в метаноле, 46,9 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл). По каплям добавляли 3-хлор-2-метоксибензальдегид (2 г, 11,7 ммоль, 1,0 экв.) и азидо(метокси)метанон (4,74 г, 46,9 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (4 мл) при -10 °С в течение 1,5 ч. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -10 °С. Смесь вливали в ледяную воду (30 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (5 : 95) с получением метил-2-азидо-3-(3-хлор-2-метоксифенил)акрилата (1,37 г, 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 268 [M+H]⁺.

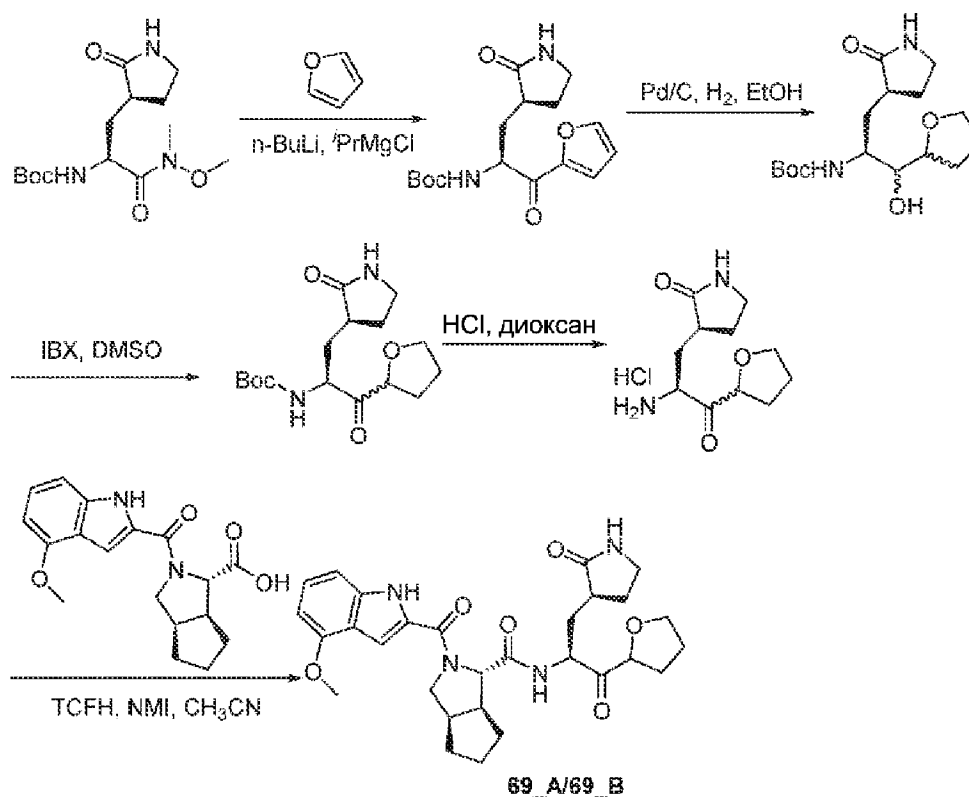
[0396] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали метил-2-азидо-3-(3-хлор-2-метоксифенил)акрилат (1,27 г, 4,74 ммоль, 1,0 экв.) и ксилол (127 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 140 °С в атмосфере N₂. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (10 : 90) с получением метил-5-хлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (770 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,23 (с, 1Н), 7,31–7,32 (м, 1Н), 7,27 (с, 1Н), 7,15–7,18 (м, 1Н), 4,07 (с, 3Н), 3,89 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 240 [M+H]⁺.

[0397] В вials объемом 40 мл помещали метил-5-хлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат (770 мг, 3,21 ммоль, 1,0 экв.), LiOH (385 мг, 16,1 ммоль, 5,0 экв.), ТГФ (8 мл) и H₂O (2 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Значение pH смеси довели до 5 концентрированной соляной кислотой (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-хлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой

кислоты (350 мг, 47%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,16 (с, 1H), 12,06 (с, 1H), 7,22–7,26 (м, 2H), 7,13–7,17 (м, 1H), 4,06 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 226 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- [0398] В вials объемом 40 мл помещали 5-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (80 мг, 0,355 ммоль, 1,0 экв.), NATU (202 мг, 0,532 ммоль, 1,5 экв.), DIEA (137 мг, 1,06 ммоль, 3,0 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (102 мг, 0,284 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ с получением неочищенного продукта (60 мг). Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 43% В в течение 10 мин; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 8,72 с получением (1S,3aR,6aS)-2-(5-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (11,6 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (353K, 400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,56 (с, 1H), 8,40 (уш., 1H), 7,25–7,40 (м, 1H), 7,10–7,25 (м, 2H), 7,00 (м, 1H), 4,46–4,75 (м, 3H), 4,15–4,22 (м, 3H), 4,05 (с, 3H), 3,60–3,85 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 2H), 2,71–2,85 (м, 1H), 2,55–2,70 (м, 1H), 2,20–2,40 (м, 1H), 1,40–2,10 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 70
СОЕДИНЕНИЕ 69



[0399] К раствору фурана (648 мг, 9,51 ммоль, 6,0 экв.) в ТГФ (5 мл) медленно добавляли н-бутиллитий (4,2 мл, 10,5 ммоль, 6,6 экв., 2,5 М в гексане) при -78 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С. К раствору трет-бутил ((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (500 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) медленно добавляли ^tPrMgCl (1,59 мл, 3,18 ммоль, 2,0 экв., 2 М в ТГФ) при -15 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -15 °С и затем добавляли в указанный выше раствор. Полученный раствор перемешивали в течение 3 ч при -78 °С и реакцию гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 20; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением трет-бутил ((S)-1-(фуран-2-ил)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (350 мг, 68%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 323 [M+H]⁺.

[0400] К смеси трет-бутил((S)-1-(фуран-2-ил)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (350 мг, 1,09 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (300 мг). Смесь перемешивали 8 ч при 60 °С в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через

целитовую подложку и промывали этанолом (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((2S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (290 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 329 $[M+H]^+$.

5 **[0401]** К смеси трет-бутил((2S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (290 мг, 0,883 ммоль, 1,0 экв.) и DMSO (3 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (494 мг, 1,76 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 24 ч при комн. темп. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 20; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением трет-бутил((2S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (240 мг, 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 327 $[M+H]^+$.

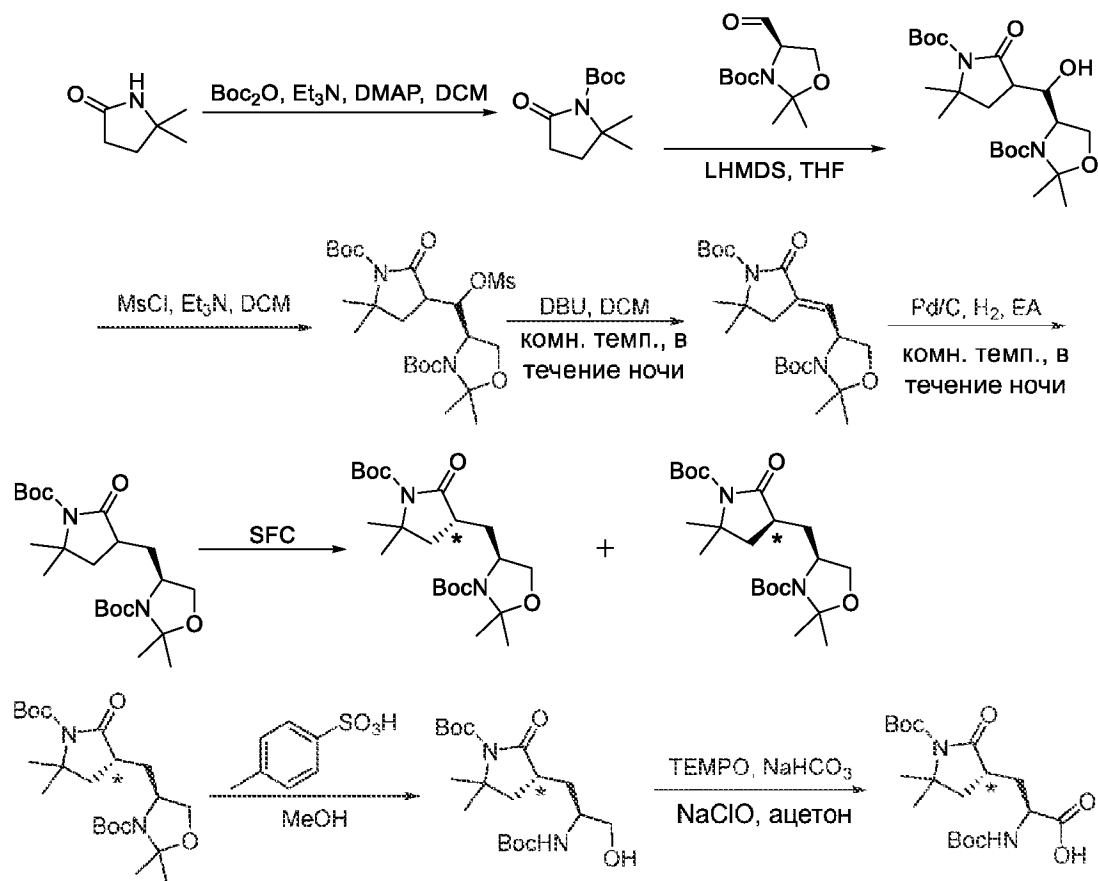
10 **[0402]** К смеси трет-бутил((2S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(тетрагидрофуран-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (240 мг, 0,735 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (1 мл, 4 М в 1,4-диоксане) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-((2S)-2-амино-3-оксо-3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (200 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 227 $[M+H]^+$.

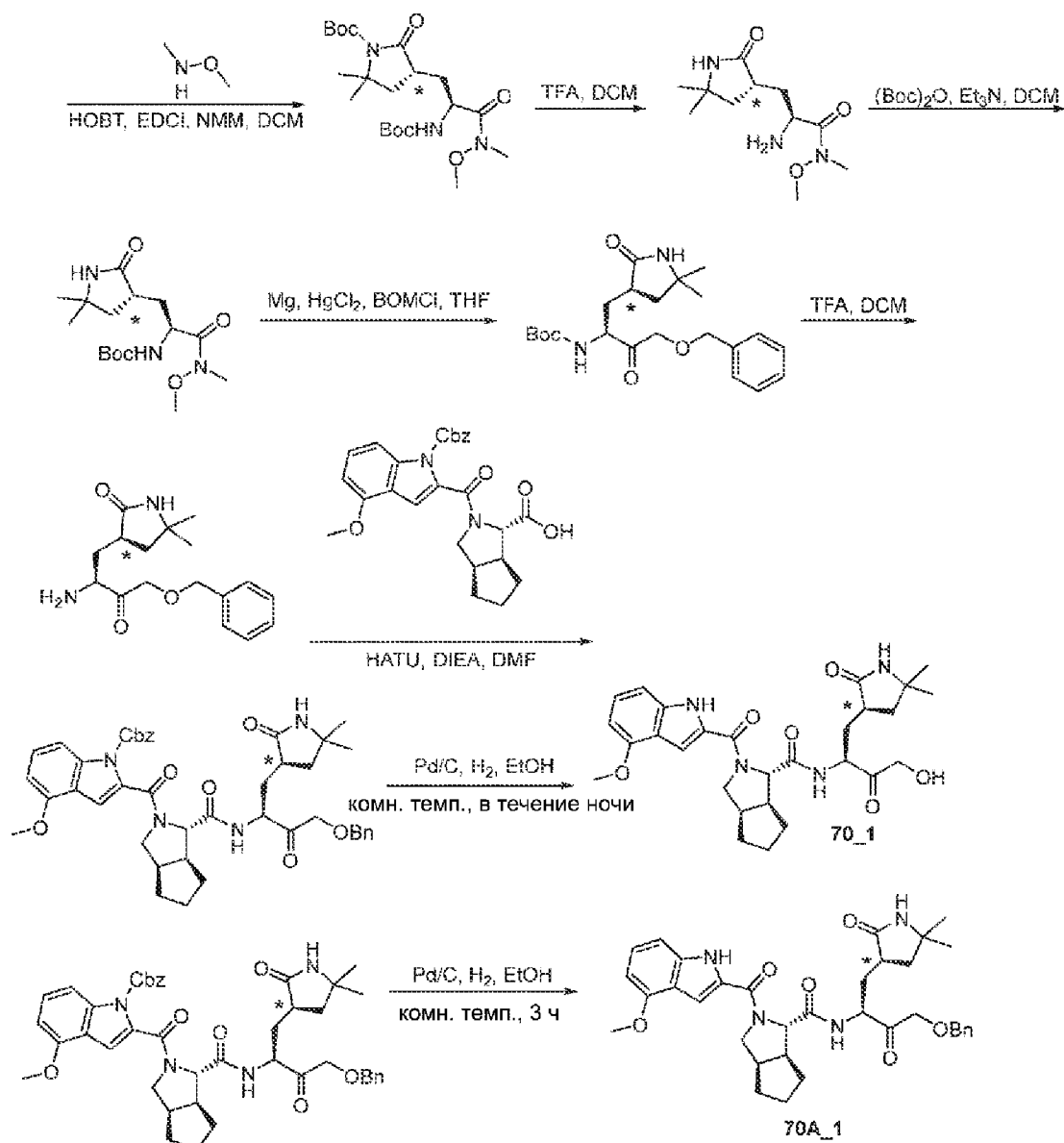
20 **[0403]** К смеси (3S)-3-((2S)-2-амино-3-оксо-3-(тетрагидрофуран-2-ил)пропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (200 мг, 0,761 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (250 мг, 0,761 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (278 мг, 0,989 ммоль, 1,3 экв.) в ацетонитриле (3 мл) добавляли и 1-метил-1H-имидазол (312 мг, 3,81 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep OBD C18, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 45% В в течение 10 мин; 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,3, 9,5) с получением двух изомеров: **69_A** (21,9 мг, 4%) в виде белого твердого вещества и **69_B** (8,6 мг, 1%) в виде белого твердого вещества. **69_A**: ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537 $[M+H]^+$. **69_B**: ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 537 $[M+H]^+$.

35

ПРИМЕР 71
 СОЕДИНЕНИЕ 70A_1 И СОЕДИНЕНИЕ 70_1
 СОЕДИНЕНИЕ 70A_2 И СОЕДИНЕНИЕ 70_2

5





[0404] Хиральный центр, отмеченный знаком *, задан ориентировочно.

[0405] В круглодонную колбу на 100 мл помещали 5,5-диметилпирролидин-2-он (3,5 г, 30,9 ммоль, 1,0 экв.), DCM (50 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (10,8 г, 49,5 ммоль, 1,6 экв.), триэтиламин (6,24 г, 61,8 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (0,38 г, 3,09 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40 °С и реакцию гасили водой (150 мл). Раствор экстрагировали ЕА (5 x 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (13 : 87) с получением трет-бутил-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (4,0 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 214 [M+H]⁺.

[0406] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (3,6 г, 16,9 ммоль, 1,00 экв.) и ТГФ (50 мл). Раствор охлаждали до -78 °С и добавляли LiHMDS (20,2 мл, 1 М в ТГФ, 20,2 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С и добавляли раствор трет-бутил(4R)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (5,81 г, 25,3 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (10 мл). Перемешивание продолжали при -78 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 4) с получением трет-бутил(4R)-4-
5 {1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (7,2 г, 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 443 [M+H]⁺.
10

[0407] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил(4R)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (1 г, 2,26 ммоль, 1,00 экв.), DCM (10 мл), триэтиламин (1,14 г, 11,3 ммоль, 5,0 экв.) и MsCl
15 (0,31 г, 4,52 ммоль, 2,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (4 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4R)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}(метансульфонилокси)метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-
20 карбоксилата (960 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 521 [M+H]⁺.

[0408] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали трет-бутил(4R)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил}(метансульфонилокси)метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (900 мг, 1,73 ммоль, 1,0 экв.), DCM (20 мл) и DBU (1,32 г, 8,64 ммоль, 5,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой
25 (30 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 80 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 4) с получением трет-бутил(4S)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден}метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (635 мг, 82%) в виде
30 бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 425 [M+H]⁺.

[0409] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил(4S)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-илиден}метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (4,4 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.), ЕА (50 мл) и 10%-й палладий на активированном угле (5,51 г). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм). Смесь перемешивали в течение ночи при
35 комн. темп. Твердые вещества отфильтровывали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4S)-4-{1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-

ил]метил}-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (4,3 г, 78%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427 $[M+H]^+$.

5 **[0410]** Трет-бутил(4S)-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (3,6 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: Lux 5 μ m Cellulose-2, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 60 мл/мин; градиент: изократический 10% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж.1 (мин): 4,81; время удерж.2 (мин): 6,43; растворитель образца: MeOH -----препаративный; объем введенной пробы: 1,5 мл; количество прогонов: 27. В результате очистки получали трет-бутил(S)-4-(((S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (990 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета (Lux Cellulose-2 4,6*50 мм, 3 мкм, 35 °C; сорастворитель: IPA (0,1% DEA), от 10% до 50% в течение 2,0 мин, удержание 1,0 мин при 50%): время удерж.: 0,969 мин) и трет-бутил(S)-4-(((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,6 г) в виде твердого вещества почти белого вещества Lux Cellulose-2 4,6*50 мм, 3 мкм, 35 °C. Сорастворитель: IPA (0,1% DEA), от 10% до 50% в течение 2,0 мин, удержание 1,0 мин при 50%): время удерж.: 1,411 мин).

10

15

[0411] В вials объемом 40 мл помещали трет-бутил(S)-4-(((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (1,6 г, 3,75 ммоль, 1,0 экв.), пара-толуолсульфонат (64,6 мг, 0,375 ммоль, 0,1 экв.) и MeOH (20 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,47 г, неочищенный) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 387 $[M+H]^+$.

20

25

[0412] К раствору трет-бутил(S)-4-((R*)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 4,40 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (22 мл) добавляли 5%-й раствор бикарбоната натрия (22 мл, 13,1 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (0,14 г, 0,88 ммоль, 0,2 экв.). По каплям добавляли хлоросилнатрий (1,15 г, 15,4 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Раствор промывали Et₂O (2 x 20 мл). Значение pH водного раствора довели до 2 концентрированной соляной кислотой (1 моль/л). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1,2 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 401 $[M+H]^+$.

30

35

5 [0413] К раствору (S)-3-((R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (1,11 г, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламин (0,17 г, 2,77 ммоль, 1,0 экв.), 1-гидроксibenзотризол (0,37 г, 2,77 ммоль, 1,0 экв.), NMM (0,84 г, 8,32 ммоль, 3,0 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодинида гидрохлорид (0,58 г, 3,05 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил(R*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 444 [M+H]⁺.

15 [0414] К раствору трет-бутил(4R*)-4-[(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[метокси(метил)карбамоил]этил]-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (700 мг, 1,578 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (9 мл) добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-N-метокси-N-метилпропанамида (400 мг, 73%) в виде грязно-белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 244 [M+H]⁺.

20 [0415] К раствору (2S)-2-амино-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-N-метокси-N-метилпропанамида (430 мг, 1,77 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (894 мг, 8,83 ммоль, 5,0 экв.) и ди-трет-бутилдикarbonат (1,16 г, 5,3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил-N-[(1S)-2-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-[метокси(метил)карбамоил]этил]карбамата (460 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 344 [M+H]⁺.

30 [0416] В вialу объемом 40 мл помещали Mg (283 мг, 11,6 ммоль, 10,0 экв.) и хлорид ртути (II) (190 мг, 0,70 ммоль, 0,6 экв.) в ТГФ (5 мл) при -45 °C в атмосфере азота. Добавляли [(хлорметокси)метил]бензол (1,82 г, 11,7 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре от -45 °C до 5 °C и затем охлаждали до -45 °C. Добавляли трет-бутил-N-[(1S)-2-[(3S)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-[метокси(метил)карбамоил]этил]карбамат (400 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакционную смесь гасили водой (5 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (24 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-

оксобутан-2-ил]карбамата (300 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 405 $[M+H]^+$.

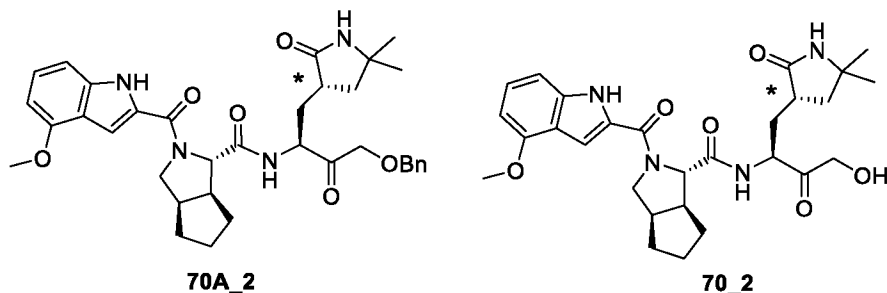
[0417] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксобутан-2-ил]карбамата (300 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3R*)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]-5,5-диметилпирролидин-2-она (200 мг, 62%) в виде грязно-белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 305 $[M+H]^+$.

[0418] К раствору (1S,3aR,6aS)-2-{1-[(бензилокси)карбонил]-4-метоксииндол-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (334 мг, 0,72 ммоль, 1,1 экв.) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (275 мг, 0,72 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (764 мг, 5,91 ммоль, 9,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (3R*)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]-5,5-диметилпирролидин-2-он (200 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (24 : 1) с получением бензил-2-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксобутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (185 мг, 32%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 749 $[M+H]^+$.

[0419] К раствору бензил-2-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксобутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (30 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (20 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 41% В до 57% В в течение 10 мин, 57% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 9,88) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксобутан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (2 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 615 $[M+H]^+$.

[0420] К раствору бензил-2-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-4-(бензилокси)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксобутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-4-метоксииндол-1-карбоксилата (120 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (120 мг). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Раствор фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 42% В

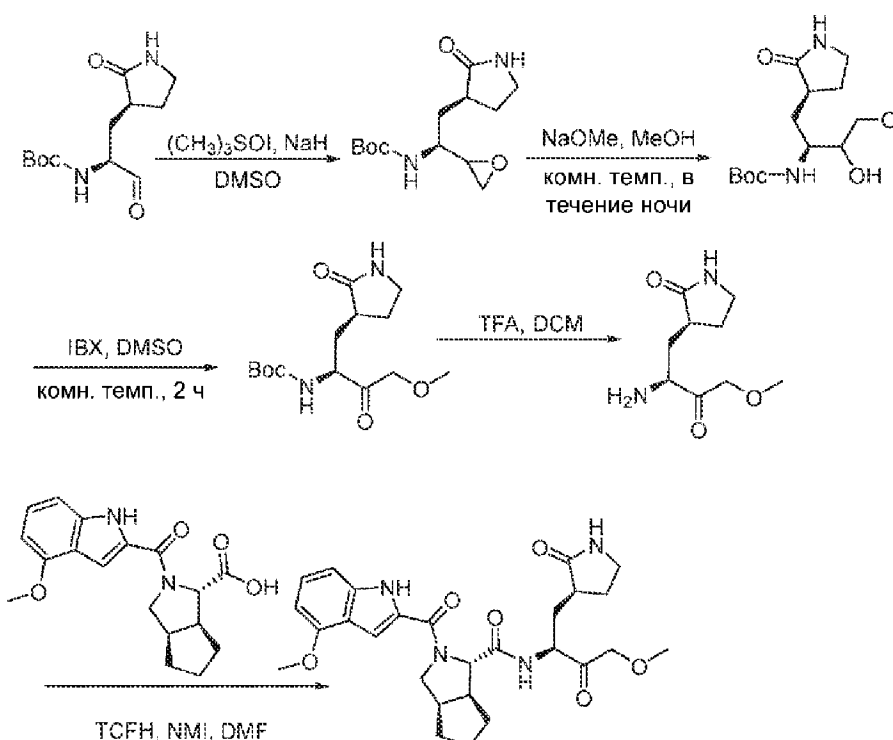
в течение 10 мин, 42% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 10,47) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-((R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-4-гидрокси-3-оксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (11,2 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 11,22 (с, 1H), 8,41 (уш., 1H), 7,48 (с, 1H), 7,05–7,14 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 6,51–6,53 (м, 1H), 4,47–4,82 (м, 3H), 4,23–4,31 (м, 2H), 4,15–4,19 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,74–3,77 (м, 1H), 2,61–2,93 (м, 2H), 2,57–2,60 (м, 1H), 1,95–2,05 (м, 3H), 1,86–1,88 (м, 1H), 1,65–1,85 (м, 4H), 1,60–1,63 (м, 2H), 1,17 (с, 3H), 1,03 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 525 [M+H]⁺.



[0421] **70A_2**: (ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 615 [M+H]⁺) и **70_2**: (ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 525 [M+H]⁺) получали аналогично описанному для **70A_1** и **70_1**, используя трет-бутил(S*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (как описано в синтезе соединения 95) с использованием трет-бутил (R*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата.

15

ПРИМЕР 72
СОЕДИНЕНИЕ 71



[0422] В вialsу объемом 40 мл помещали NaH (406 мг, 60% в минеральном масле, 10,1 ммоль, 2,0 экв.), DMSO (30 мл) и $(\text{CH}_3)_3\text{SOI}$ (2,23 г, 10,1 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при комн. темп. Добавляли трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамат (1,3 г, 5,07 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (50 мл). Раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (94 : 6) с получением трет-бутил-N-[(1S)-1-(оксиран-2-ил)-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (850 мг, 53%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

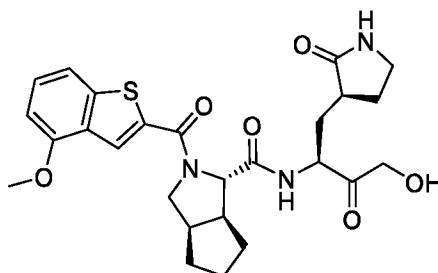
[0423] В вialsу объемом 40 мл помещали трет-бутил-N-[(1S)-1-(оксиран-2-ил)-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбаматом (300 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), метанол (10 мл) и добавляли метоксид натрия (2,00 г, 11,1 ммоль, 10,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Остаток подкисляли до pH ~ 5 с помощью 1 М раствора соляной кислоты и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органический слой промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (96 : 4) с получением трет-бутил-N-[(2S)-3-гидрокси-4-метокси-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамата (230 мг, 58%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 303 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0424] В вials объемом 40 мл помещали трет-бутил-N-[(2S)-3-гидрокси-4-метокси-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамат (200 мг, 0,661 ммоль, 1,0 экв.), DMSO (10 мл) и IBX (556 мг, 1,98 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили тиосульфатом натрия (1 М, 20 мл) и насыщ. раствором бикарбоната натрия (20 мл). Раствор экстрагировали EA (5 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (95 : 5) с получением трет-бутил-N-[(2S)-4-метокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамата (130 мг, 52%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 301 $[M+H]^+$.

[0425] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали трет-бутил-N-[(2S)-4-метокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамат (130 мг, 0,433 ммоль, 1,0 экв.) и DCM (10 мл). По каплям добавляли TFA (3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-метокси-3-оксобутил]пирролидин-2-она (90 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 201 $[M+H]^+$.

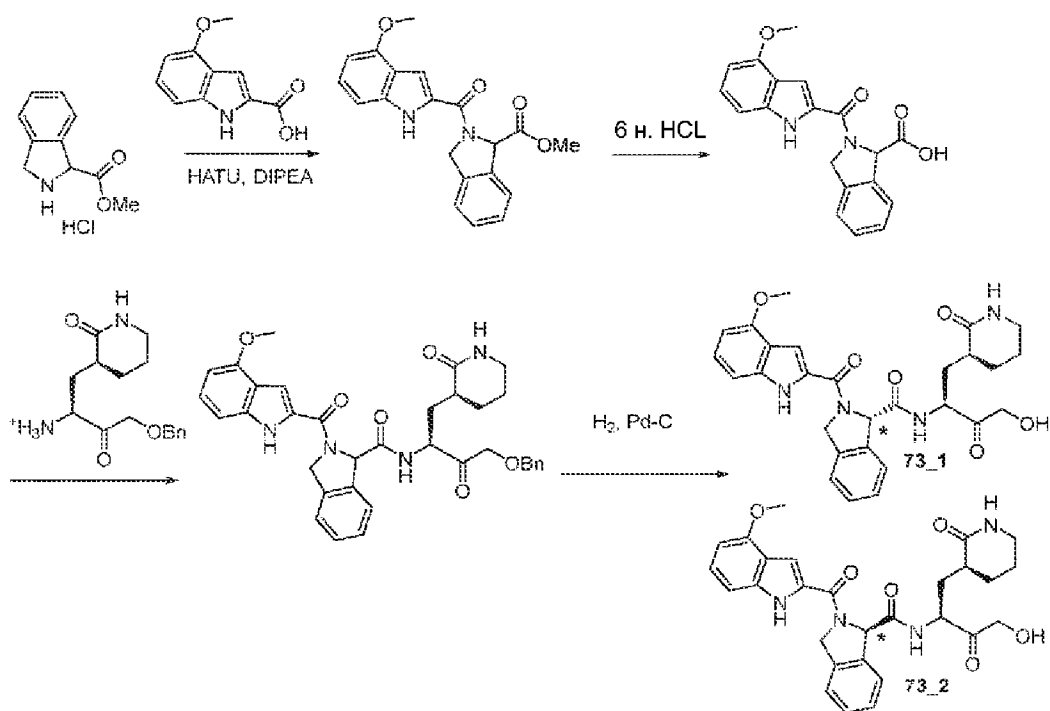
[0426] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-метокси-3-оксобутил]пирролидин-2-он (150 мг, 0,749 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (271 мг, 0,824 ммоль, 1,1 экв.), DMF (50 мл) и NMI (554 мг, 6,74 ммоль, 9,0 экв.). Добавляли TCFH (273 мг, 0,974 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (150 мл). Раствор экстрагировали EA (5 x 300 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью дихлорметан : метанол (96 : 4) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (120 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в течение 10 мин, 40% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,32, 9,68. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-метокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (32,2 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆, 80 °C) δ 11,25 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,02–7,20 (м, 2H), 7,00 (с, 1H), 6,52 (д, J = 6,8 Гц, 1H), 4,60 (уш., 1H), 4,35–4,45 (м, 1H), 3,92–4,31 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,72–3,75 (м, 1H), 3,27 (с, 3H), 3,00–3,18 (м, 2H), 2,70–2,90 (м, 1H), 2,60–2,69 (м, 1H), 2,35–2,39 (м, 1H), 1,90–2,20 (м, 3H), 1,80–1,89 (м, 1H), 1,50–1,79 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 511 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 73
СОЕДИНЕНИЕ 72



- [0427] К смеси 4-метокси-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (75,0 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.),
 5 о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (165 мг, 0,433 ммоль, 1,2 экв.)
 и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (140 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-
 N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-
 1-карбоксамид (130 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп.
 Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли,
 10 промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный
 продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 12; R_f = 0,4; детектирование: УФ)
 с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колодка:
 Kinetex EVO ргеп C18, 30 x 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN;
 15 скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В в течение 7 мин, 45% В; длина волны: 254 нм;
 время удерж.: 5,42 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-
 оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1-бензотиофен-2-карбонил)-гексагидро-1H-
 циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (26,0 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,
 DMSO-*d*₆) δ 8,30–8,48 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,52 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,41 (т, *J* = 8,0 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,94
 20 (д, *J* = 8,0 Гц, 1H), 4,53–4,78 (м, 1H), 4,38–4,50 (м, 2H), 4,13–4,30 (м, 2H), 3,98–4,12 (м, 1H), 3,96 (с, 3H),
 3,60–3,75 (м, 1H), 2,85–3,20 (м, 2H), 2,70–2,84 (м, 1H), 2,55–2,69 (м, 1H), 2,16–2,40 (м, 1H), 1,88–2,15 (м,
 3H), 1,66–1,87 (м, 3H), 1,55–1,65 (м, 3H), 1,43–1,54 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 514 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 74
СОЕДИНЕНИЕ 73



[0428] К перемешиваемому при 0 °С раствору метилизоиндолин-1-карбоксилата гидрохлорида (220 мг, 1 ммоль) и 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (191 мг, 1 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,872 мл, 5 ммоль) и HATU (456 мг, 1,2 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили водой, что приводило к осаждению. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и ацетонитрилом и сушили в условиях вакуума при 50 °С в течение ночи с получением метил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоксилата 300 мг (выход 86%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 351,10 [M+H]⁺.

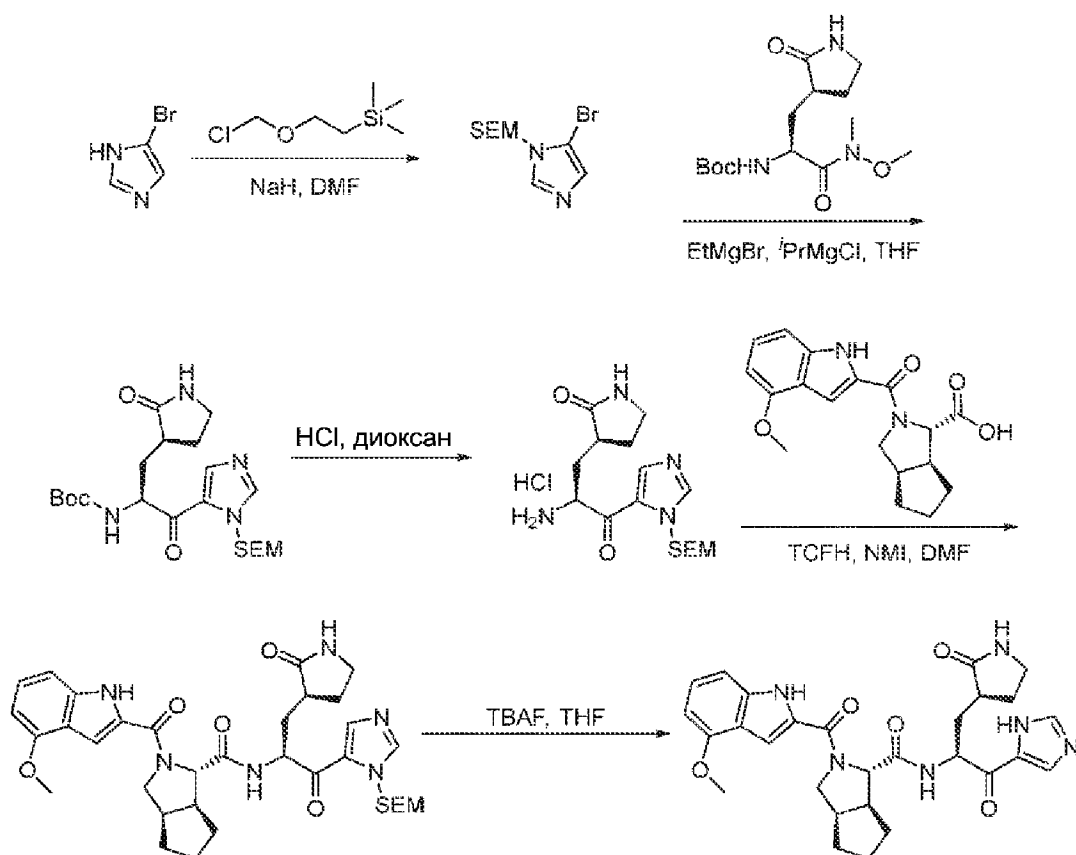
[0429] Смесь метил-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоксилата (300 мг, 0,86 ммоль), диоксана (6 мл) и 6 н. соляной кислоты (0,6 мл) нагревали при 95 °С в течение 4,5 ч. Растворитель удаляли в условиях вакуума и остаток кристаллизовали из DCM (3 мл). Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили в условиях вакуума, получая 2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоновую кислоту (220 мг, 76%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337,0 [M+H]⁺.

[0430] К раствору трет-бутил((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (85 мг, 0,22 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,2 мл). Через 1 час смесь разбавляли DCM (15 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный продукт объединяли с (4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоновой кислотой (148 мг, 0,44 ммоль) и DMF (2 мл). Раствор охлаждали до -25 °С и обрабатывали DIPEA (0,192 мл, 1,1 ммоль) и HATU (167 мг, 0,44 ммоль). Смесь постепенно нагревали до 0 °С в течение 1 ч и реакцию гасили 0,1 N соляной кислотой (10 мл). Смесь экстрагировали EA. Органическую фазу промывали солевым раствором и раствором бикарбоната натрия. После сушки над сульфатом натрия растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток

очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 2 до 7% MeOH-DCM), получая N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоксамид (55 мг, 41%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 609,45 [M+H]⁺.

[0431] К раствору N-((S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-((S)-2-оксопиперидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)изоиндолин-1-карбоксамид (55 мг, 0,09 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 10% Pd-C (30 мг). Смесь гидрогенизировали при атмосферном давлении (баллон) в течение 6 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток разделяли с помощью препаративной ВЭЖХ (фаза) в 25–95% 0,1%-й водной муравьиной кислоты в ацетонитриле в течение 25 мин. **73_1** (первый пик элюирования): 6,5 мг; время удерж.: 2,42 мин, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,25 [M+H]⁺. **73_2** (второй пик элюирования): 10,4 мг; время удерж.: 2,50 мин, ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519,35 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 75 СОЕДИНЕНИЕ 74



[0432] К перемешиваемой смеси DMF (15 мл) и NaH (720 мг, 27,2 ммоль, 1,0 экв., 60% в минеральном масле) при 0 °С добавляли 4-бром-1H-имидазол (4,00 г, 27,2 ммоль, 1,0 экв.) в один прием в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С. По каплям добавляли раствор 2-(триметилсилил)этоксиметил хлорида (6 мл, ммоль 1,2 экв.) в DMF (4 мл). После перемешивания в

течение 1 ч при 0 °С смесь медленно нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (10 г) и загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (5% ~ 20% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 10% – 15% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазола в виде масла (4,8 г, 63%). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,51 (с, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 5,25 (с, 2Н), 3,48–3,58 (м, 2Н), 0,90–0,99 (м, 2Н), 0,01 (с, 9Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 277 [M+H]⁺.

[0433] К раствору 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазола (4,22 г, 15,2 ммоль, 6,0 экв.) в ТГФ (5 мл) медленно добавляли EtMgBr (8,34 мл, 16,7 ммоль, 6,6 экв., 2,0 М в Et₂O) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. К раствору трет-бутил ((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (800 мг, 2,54 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли ^tPrMgCl (2,5 мл, 5,07 ммоль, 2,0 экв., 2,0 М в ТГФ) при -15 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -15 °С и затем добавляли в указанный выше раствор. Раствор перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. водн. раствором хлорида аммония (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 20; R_f = 0,5; детектирование: УФ) с получением трет-бутил ((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамата (200 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

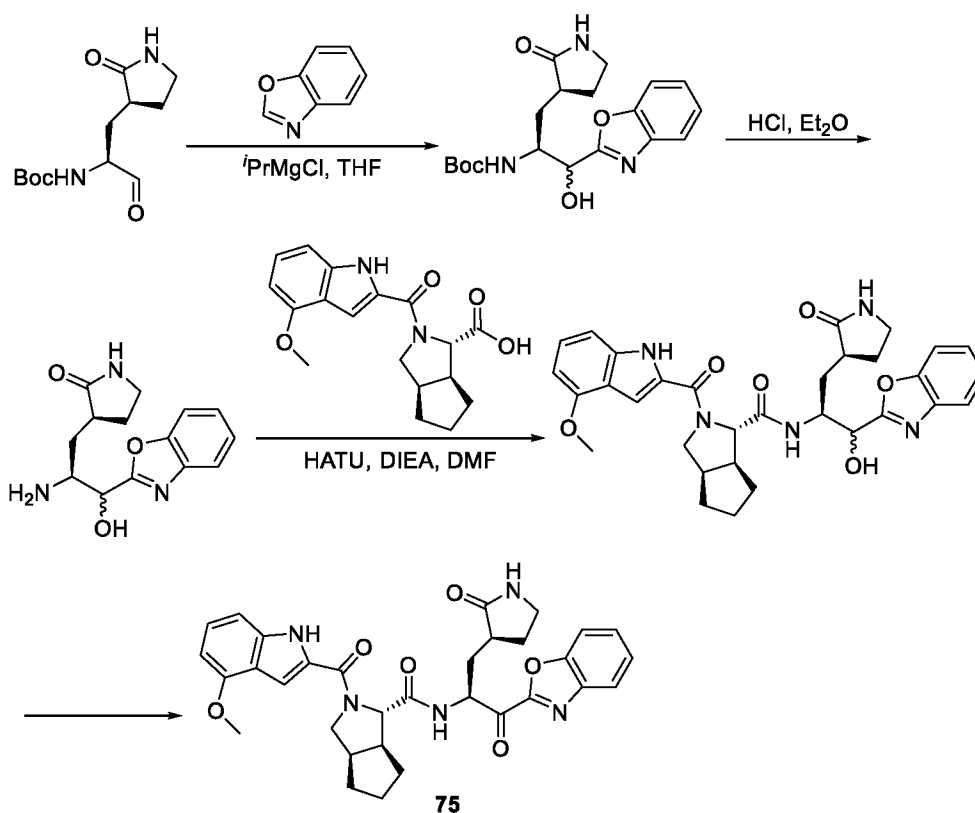
[0434] К смеси трет-бутил((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)пропан-2-ил)карбамата (200 мг, 0,442 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли хлороводород (3 мл, 4 М в 1,4-диоксане) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-3-((S)-2-амино-3-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)пропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (160 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 353 [M+H]⁺.

[0435] К смеси (S)-3-((S)-2-амино-3-оксо-3-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-имидазол-5-ил)пропил)пирролидин-2-она гидрохлорида (160 мг, 0,411 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (162 мг, 0,493 ммоль, 1,0 экв.) и N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфата (139 мг, 0,493 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли и 1-метил-1Н-имидазол (169 мг, 2,01 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь

перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 х 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 х 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 10; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (90 мг, 33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ/МС (ИЭР, m/z): 663 $[M+H]^+$.

[0436] К смеси (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-1-(1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-имидазол-5-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (90,0 мг, 0,136 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (1,4 мл, 1,36 ммоль, 10,0 экв., 1 М в ТГФ). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 х 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 х 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 22% В до 50% В в течение 10 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 6,67) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(3H-имидазол-4-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (2,4 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 533 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 76
СОЕДИНЕНИЕ 75



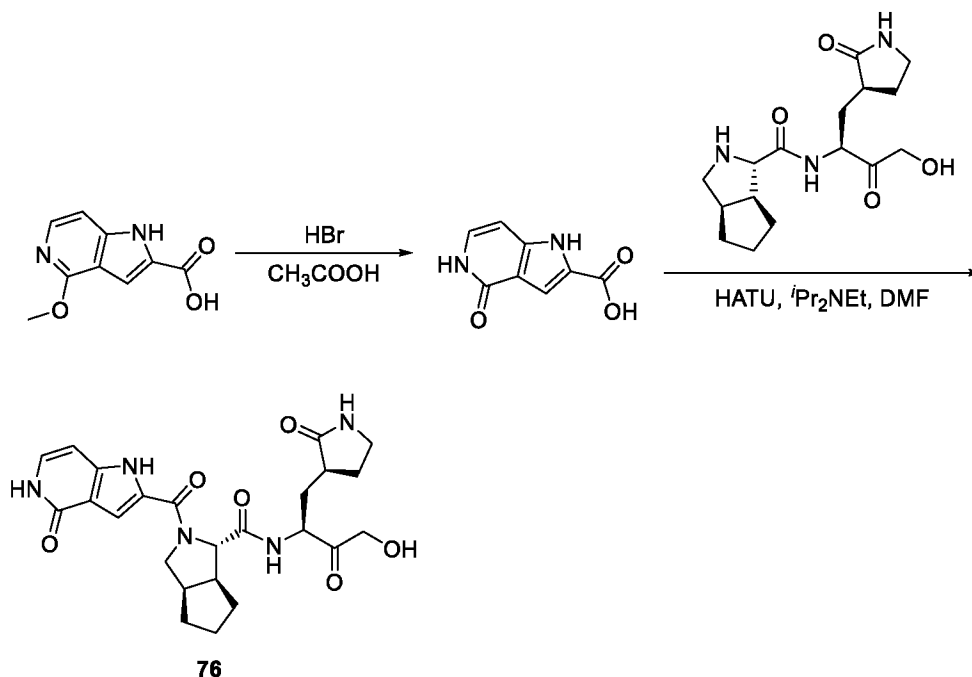
[0437] К раствору бензоксазола (373 мг, 3,14 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли
 5 хлор(изопропил)магний (1,05 мл, 2,09 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота при -10 °С. Смесь перемешивали
 в течение 1 ч при -10 °С и затем добавляли трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]
 пропан-2-ил]карбамат (268 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв., в 3 мл ТГФ) при -10 °С. Реакционной смеси давали
 нагреться до комн. темп. и затем перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь
 экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым
 10 раствором (2 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при
 пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали
 колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью DCM : MeOH = 10 : 1 с получением трет-
 бутил-N-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-
 ил]карбамата (116 мг, 28%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 376 $[M+H]^+$.

15 [0438] К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-
 оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (150 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) добавляли
 HCl (2,0 мл, 2 М в EtO₂) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при
 пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-3-
 гидроксипропил]пирролидин-2-она (130 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 276 $[M+H]^+$.

[0439] К смеси (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1,3-бензоксазол-2-ил)-3-гидроксипропил]пирролидин-2-она (110 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (131 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (213 мг, 0,560 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (155 мг, 1,20 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : простой эфир DCM = 1 : 11; Rf = 0,3; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксоамида (136 мг, 58%). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 586 [M+H]⁺.

[0440] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксоамида (136 мг, 0,232 ммоль, 1,00 экв.) в DMSO (2 мл) добавляли 2-иодбензойную кислоту (195 мг, 0,696 ммоль, 3,0 об.). Смесь перемешивали в течение 20 ч при комн. темп. и реакцию гасили насыщ. раствором бикарбоната натрия (5 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 11; Rf = 0,5; детектирование: УФ) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1,3-бензоксазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксоамида (53,2 мг, 39%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 584 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 77
СОЕДИНЕНИЕ 76



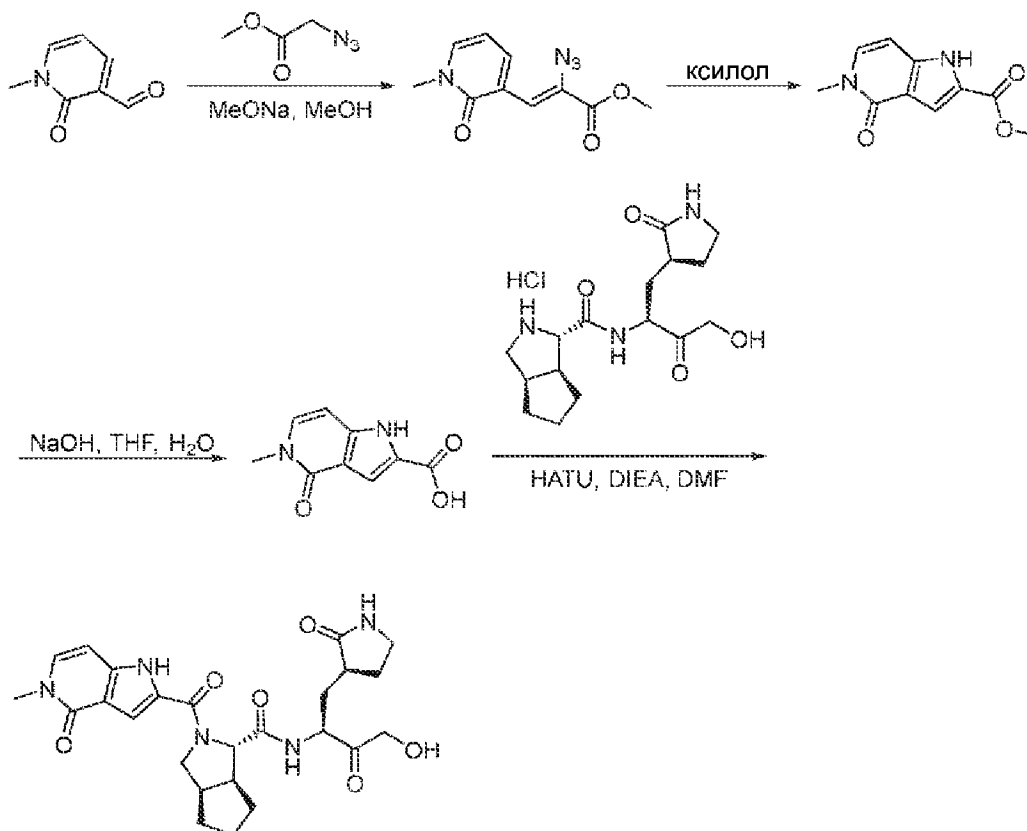
[0441] Смесь 4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 1,04 ммоль, 1,0 экв.) и HBr (6,32 мл, 31,230 ммоль, 30 экв., 40% в CH₃COOH) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали простым этиловым эфиром (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-оксо-1H,5H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (180 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 179 [M+H]⁺.

[0442] К перемешиваемой смеси 4-оксо-1H,5H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (65,4 мг, 0,367 ммоль, 1,1 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (129 мг, 1,00 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (152 мг, 0,401 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (108 мг, 0,334 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: метанол : дихлорметан = 1 : 1; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: Kinetex EVO C18, 30*150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 5% В до 28% В в течение 10 мин, 28% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,30, 8,60; количество прогонов: 0) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-{4-оксо-1H,5H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (5,5 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (353K, 400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,59 (с, 1H), 10,50 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,88–7,11 (м, 2H), 6,33–6,39 (м, 1H), 4,37–4,85 (м, 3H), 4,09–4,32 (м, 2H), 4,02 (уш. с, 1H), 3,62–3,72 (м, 1H), 3,12

(м, 2H), 2,70–2,85 (м, 1H), 2,55–2,70 (м, 1H), 2,31–2,42 (м, 1H), 2,01–2,17 (м, 1H), 1,88–1,99 (м, 2H), 1,77–1,87 (м, 1H), 1,55–1,78 (м, 5H), 1,44–1,54 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 484 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 78
СОЕДИНЕНИЕ 77



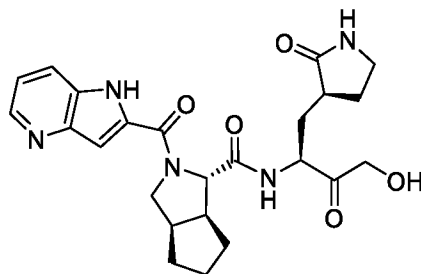
[0443] В вialsу объемом 40 мл помещали метоксид натрия (1,58 мл, 8,75 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (4 мл). Добавляли 1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегид (300 мг, 2,19 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-азидоацетат (1,01 г, 8,75 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (1 мл) в течение 1,5 ч при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -10 °С и выливали в ледяную воду (10 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)акрилата (300 мг, 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 235 $[M+H]^+$.

[0444] В вialsу объемом 40 мл помещали метил (Z)-2-азидо-3-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)акрилат (300 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.), ксилол (8 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 120 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксилата (250 мг, 92%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,29 (с, 1H), 7,44 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,38 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,45 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 $[M+H]^+$.

[0445] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксилат (250 мг, 1,212 ммоль, 1,00 экв.), ТГФ (3 мл), NaOH (145 мг, 3,64 ммоль, 3,0 экв.) и H₂O (3 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Значение pH раствора довели до 5 уксусной кислотой. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (5 мл) и фильтровали. Твердые вещества сушили при пониженном давлении с получением 5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (160 мг, 68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,86 (с, 1H), 12,08 (с, 1H), 7,39 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 7,07 (д, *J* = 1,6 Гц, 1H), 6,34 (д, *J* = 7,3 Гц, 1H), 3,42 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 193 [M+H]⁺.

[0446] В круглодонную колбу объемом 25 мл помещали 5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновую кислоту (50,0 мг, 0,260 ммоль, 1,0 экв.), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (148 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (101 мг, 0,780 ммоль, 3,0 экв.) и DMF (5 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (74,9 мг, 0,21 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 18% В в течение 10 мин, длина волны; 254 нм; время удерж.1 (мин): 10,52. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(5-метил-4-оксо-4,5-дигидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (3,6 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 498 [M+H]⁺.

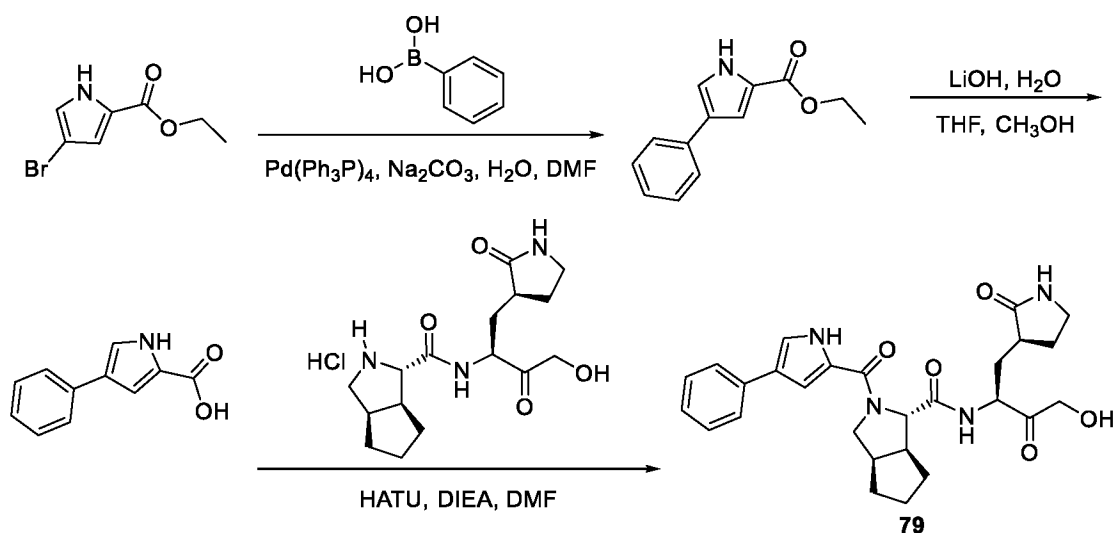
ПРИМЕР 79
СОЕДИНЕНИЕ 78



[0447] К раствору 1H-пирроло[3,2-б]пиридин-2-карбоновой кислоты (82,73 мг, 0,510 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (539 мг, 4,18 ммоль, 9,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (194 мг, 0,51 ммоль, 1,1 экв.).

Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (150 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и реакцию гасили водой (5 мл). Раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью MeCN : H₂O (1 : 7) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 25% В в течение 10 мин, 25% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,65) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (4,8 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 468 [M+H]⁺.

15 ПРИМЕР 80
СОЕДИНЕНИЕ 79



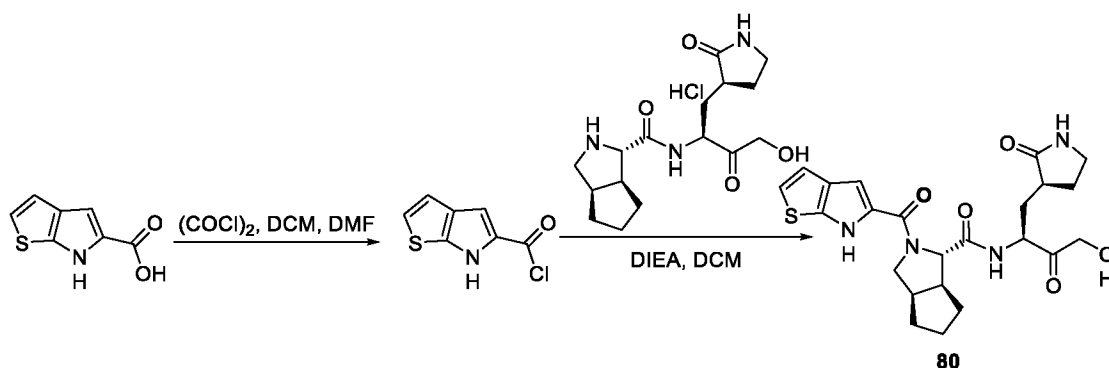
[0448] К раствору этил-4-бром-1H-пиррол-2-карбоксилата (1,5 г, 6,88 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли фенилборную кислоту (2,10 г, 17,2 ммоль, 2,5 экв.) и палладий тетракис-трифенилфосфин (400 мг, 0,334 ммоль, 0,05 экв.) и смесь перемешивали в атмосфере азота при комн. темп. Смесь нагревали до 70 °С и добавляли карбонат натрия (6,56 г, 61,9 ммоль, 9,0 экв., в 5 мл H₂O). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 110 °С и разбавляли водой (15 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соляным раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (5 г) и загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш)

количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (5% ~ 15% в течение мин). Собранные фракции: Фракции при 8% – 11% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (650 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 9,34 (уш., 1Н), 7,50–7,62 (м, 2Н), 7,34–7,44 (м, 2Н), 7,21–7,29 (м, 3Н), 4,32–4,43 (м, 2Н), 1,42 (т, J = 7,1 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 216 [M+H]⁺.

[0449] К смеси этил-4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоксилата (300 мг, 1,39 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (3 мл)/вода (2 мл)/метанол (1 мл) добавляли гидроксид лития (200 мг, 8,36 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали 2 ч при 60 °С и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и метанола. рН смеси доводили до 5 при помощи HCl (1 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (230 мг, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,33 (с, 1Н), 11,87 (с, 1Н), 7,57–7,59 (м, 2Н), 7,43 (с, 1Н), 7,27–7,33 (м, 2Н), 7,02–7,21 (м, 2Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 188 [M+H]⁺.

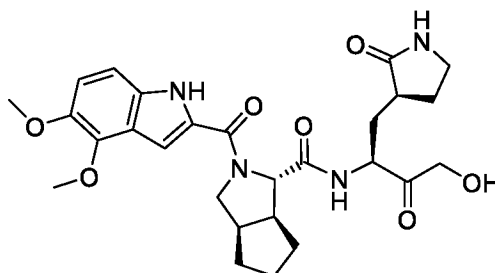
[0450] К смеси 4-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (80,1 мг, 0,428 ммоль, 1,1 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (140 мг, 0,389 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (178 мг, 0,467 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (151 мг, 1,18 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, а затем реакционную смесь гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонок: X Bridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 38% В в течение 10 мин, 38% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 9,42) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-фенил-1Н-пиррол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (16,2 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,31 (с, 1Н), 8,35 (с, 1Н), 7,54–7,57 (м, 2Н), 7,29–7,32 (м, 4Н), 7,13–7,15 (м, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 4,77 (с, 1Н), 4,49–4,52 (м, 1Н), 4,38–4,46 (м, 1Н), 4,17–4,23 (м, 2Н), 3,96–4,00 (м, 1Н), 3,63–3,69 (м, 1Н), 2,96–3,09 (м, 2Н), 2,59 (с, 1Н), 2,71 (с, 1Н), 2,28–2,34 (м, 1Н), 1,44–2,03 (м, 10Н). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 493 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 81
СОЕДИНЕНИЕ 80



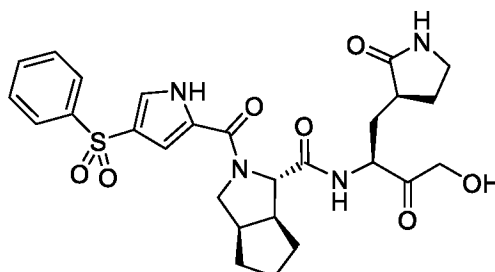
[0451] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (150 мг, 0,417 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) по каплям добавляли 6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбонилхлорид (77,5 мг, 0,417 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (188 мг, 1,46 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол = 12 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-{{6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбонил}}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (50 мг, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃ + 0,1% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 24% В до 54% В в течение 7 мин, 54% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,72, 6,10) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-{{6H-тиено[2,3-b]пиррол-5-карбонил}}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (6,3 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,81 (с, 1H), 8,46–8,65 (м, 1H), 7,63 (уш. с, 1H), 6,71–7,05 (м, 3H), 5,02 = 5,14 (м, 1H), 4,33–4,75 (м, 2H), 3,58–4,29 (м, 4H), 2,92–3,22 (м, 2H), 2,67–2,88 (м, 1H), 2,10–2,39 (м, 2H), 1,41–1,99 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 473 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 82
СОЕДИНЕНИЕ 81



[0452] К смеси 4,5-диметокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (74,0 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.),
5 (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидроксис-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-
октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (120 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-
азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (190 мг, 0,500 ммоль, 1,5 экв.) в
DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (129 мг, 1,00 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь
перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с
10 использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10
мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ
(колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная
фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 37% В в течение 10 мин, 37% В; длина
15 волны: 254 нм; Время удерж.: 8,82 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,5-диметокси-1H-индол-2-
карбонил)-N-[(2S)-4-гидроксис-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-
циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (13,4 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц,
DMSO-*d*₆) δ 11,16 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,10 (д, *J* = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (д, *J* = 8,4 Гц, 1H), 6,84 (с,
1H), 4,70–4,90 (м, 1H), 4,40–4,69 (м, 2H), 4,00–4,39 (м, 3H), 3,85–3,99 (м, 3H), 3,56–3,84 (м, 4H), 2,85–3,10
20 (м, 2H), 2,70–2,83 (м, 1H), 2,55–2,69 (м, 1H), 2,20–2,40 (м, 1H), 1,40–2,19 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 527
[M+H]⁺.

ПРИМЕР 83
СОЕДИНЕНИЕ 82



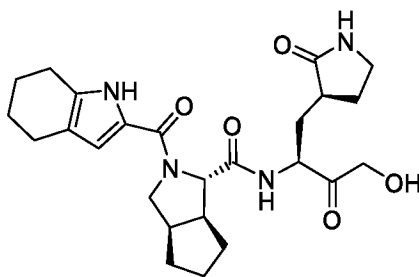
25

[0453] К смеси этил-4-(бензолсульфонил)-1H-пиррол-2-карбоксилата (130 мг, 0,465 ммоль,
1,0 экв., Gupton et al., Journal of Organic Chemistry (1990) 55(15):4735-4740) в смеси ТГФ (1 мл)/вода

(1 мл)/MeOH (1 мл) добавляли гидроксид лития (56,0 мг, 2,33 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С и pH довели до 6 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(бензолсульфонил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 252 $[M+H]^+$.

[0454] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), 4-(бензолсульфонил)-1Н-пиррол-2-карбоновой кислоты (71,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (110 мг, 0,849 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 x 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 40% В в течение 10 мин, 40% В; длина волны: 254 нм; Время удерж.: 9,22 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-(бензолсульфонил)-1Н-пиррол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (23,4 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 557 $[M+H]^+$.

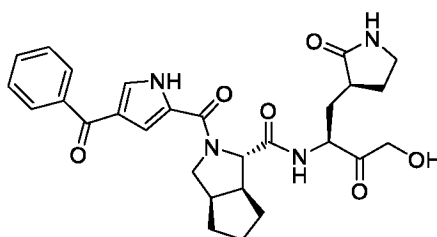
ПРИМЕР 84
СОЕДИНЕНИЕ 83



[0455] К смеси 4,5,6,7-тетрагидро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (47,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (110 мг, 0,849 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5

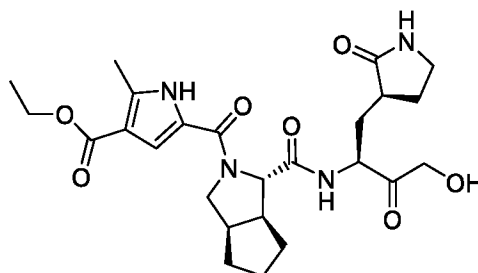
мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 23% В до 43% В в течение 10 мин, 43% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 9,5 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4,5,6,7-тетрагидро-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (15,1 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 471 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 85 СОЕДИНЕНИЕ 84



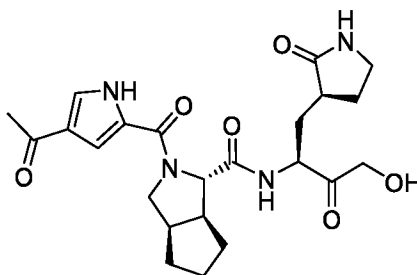
[0456] К перемешиваемой смеси 4-бензоил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (65,7 мг, 0,306 ммоль, 1,1 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (100 мг, 0,278 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (126 мг, 0,334 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (107 мг, 0,834 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep OBD C18, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 38% В в течение 10 мин, 38% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,28; количество прогонов: 0) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-бензоил-1H-пиррол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (37,4 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,70–7,77 (м, 2H), 7,43–7,61 (м, 3H), 7,33 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,73 (уш. с, 1H), 4,34–4,56 (м, 2H), 4,05–4,30 (м, 2H), 3,98 (уш. с, 1H), 3,54–3,66 (м, 1H), 3,06–3,13 (м, 2H), 2,67–2,82 (м, 1H), 2,55–2,65 (м, 1H), 2,24–2,39 (м, 1H), 2,00–2,18 (м, 1H), 1,86–1,98 (м, 2H), 1,52–1,85 (м, 6H), 1,41–1,52 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 521 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 86
СОЕДИНЕНИЕ 85



[0457] К смеси 4-(этоксикарбонил)-5-метил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (56,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (110 мг, 0,849 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep OBD C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 37% В в течение 10 мин, 37% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 9,33 мин) с получением этил-5-[(1S,3aR,6aS)-1-{[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-2-метил-1H-пиррол-3-карбоксилата (24,4 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 503 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 87
СОЕДИНЕНИЕ 86

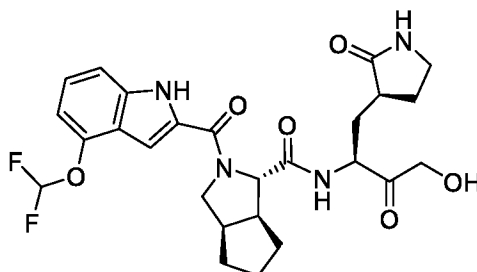


[0458] К перемешиваемой смеси 4-ацетил-1H-пиррол-2-карбоновой кислоты (36,0 мг, 0,235 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (3 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (35,8 мг, 0,282 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диметилформамид (1,72 мг, 0,024 ммоль, 0,1 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

[0459] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (85,0 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (8 мл) добавляли 4-ацетил-1Н-пиррол-2-карбонилхлорид (40,5 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Затем добавляли N,N-диизопропилэтиламин (122 мг, 0,944 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол = 12 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-ацетил-1Н-пиррол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (110 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 12% В до 31% В в течение 10 мин, 31% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,05, 8,53) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-ацетил-1Н-пиррол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (34,1 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 100 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,64 (с, 1H), 8,17–8,31 (м, 1H), 7,47–7,52 (м, 1H), 7,15–7,30 (м, 1H), 6,82–6,93 (м, 1H), 4,40–4,51 (м, 2H), 4,10–4,21 (м, 2H), 3,85–3,96 (м, 2H), 3,55–3,63 (м, 1H), 3,04–3,15 (м, 2H), 2,67–2,78 (м, 1H), 2,54–2,65 (м, 1H), 2,24–2,31 (м, 4H), 2,00–2,12 (м, 1H), 1,85–1,97 (м, 2H), 1,76–1,84 (м, 1H), 1,53–1,73 (м, 5H), 1,41–1,50 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 459 [M+H]⁺.

20

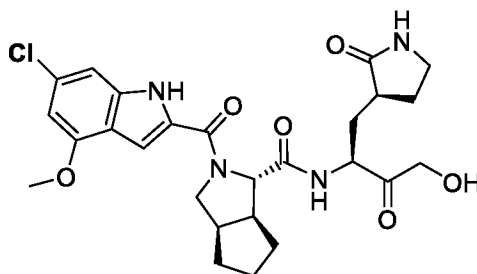
ПРИМЕР 88
СОЕДИНЕНИЕ 87



[0460] К перемешиваемой смеси 4-(дифторметокси)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (64,2 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли О-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (146 мг, 1,13 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная

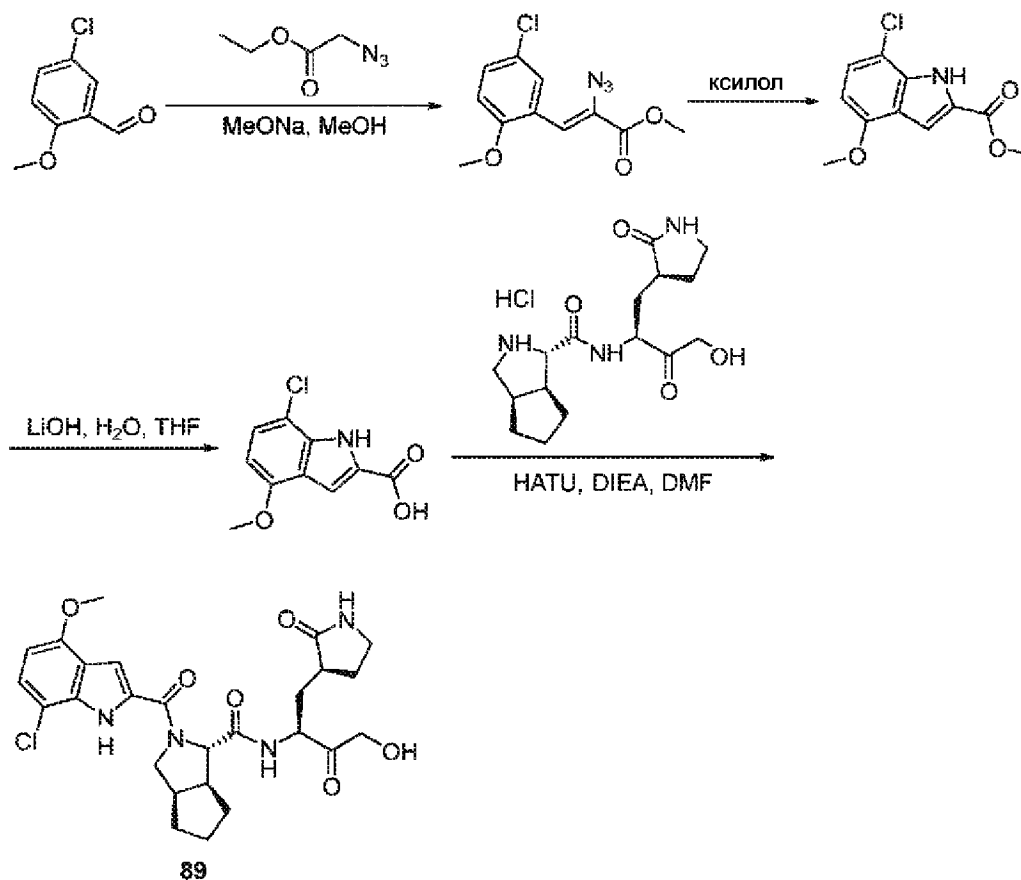
фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 52% В в течение 7 мин, 52% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,9) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-(диформетокси)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (25,9 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 100 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,50 (с, 1H), 8,21–8,35 (м, 1H), 6,77–7,35 (м, 6H), 4,57–4,78 (м, 1H), 4,49–4,57 (м, 1H), 4,36–4,47 (м, 1H), 3,99–4,24 (м, 3H), 3,67–3,80 (м, 1H), 3,00–3,15 (м, 2H), 2,69–2,82 (м, 1H), 2,56–2,69 (м, 1H), 2,18–2,34 (м, 1H), 1,80–2,15 (м, 4H), 1,52–1,79 (м, 5H), 1,42–1,52(м, 1H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 533 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 89 СОЕДИНЕНИЕ 88



[0461] К перемешиваемой смеси 6-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (64,0 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (140 мг, 0,37 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (147 мг, 1,14 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep OBD C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 52% В в течение 7 мин, 52% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,93) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (50,5 мг, 32%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 100 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,31 (с, 1H), 8,22–8,40 (м, 1H), 7,23 (с, 1H), 7,05–7,07 (м, 1H), 6,87 (с, 1H), 6,52 (с, 1H), 4,47–4,70 (м, 2H), 4,40–4,46 (м, 1H), 4,09–4,22 (м, 2H), 3,92–4,06 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,64–3,68 (м, 1H), 2,99–3,16 (м, 2H), 2,67–2,78 (м, 1H), 2,58–2,66 (м, 1H), 2,24–2,39 (м, 1H), 1,84–2,07 (м, 3H), 1,75–1,84 (м, 1H), 1,52–1,74 (м, 5H), 1,43–1,51 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 531 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 90
СОЕДИНЕНИЕ 89



[0462] К раствору метоксида натрия (8,45 г, 46,9 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) добавляли смесь
5 5-хлор-2-метоксибензальдегида (2,00 г, 11,7 ммоль, 1,0 экв., в 20 мл MeOH) и этил-2-азидоацетата (6,06
г, 46,9 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. и
реакцию гасили водой со льдом (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои
объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном
давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной
10 хроматографией на силикагеле, элюировали смесью EtOAc : PE = 4 : 96 с получением метил-2-азидо-3-(5-
хлор-2-метоксифенил)акрилата (532 мг, 17,0%).

[0463] Раствор метил-2-азидо-3-(5-хлор-2-метоксифенил)проп-2-еноата (384 мг, 1,44 ммоль, 1,0
экв.) в ксилоле (3 мл) перемешивали в течение ночи при 120 °С. Смесь концентрировали при пониженном
давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной
15 хроматографией на силикагеле, элюировали смесью EtOAc : PE = 4 : 96 с получением метил 7-хлор-4-
метокси-1H-индол-2-карбоксилата (204 мг, 59,3%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,17 (с, 1H), 7,23–
7,31 (м, 1H), 7,17–7,22 (м, 1H), 6,54–6,63 (м, 1H), 3,85–3,93 (м, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 [M+H]⁺.

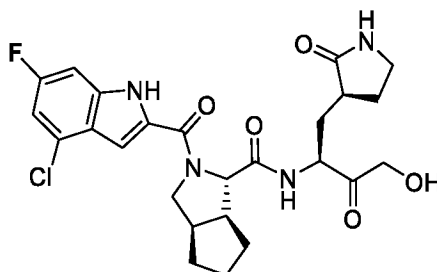
[0464] К раствору метил 7-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,835 ммоль,
1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (100 мг, 4,18 ммоль, 5,0 экв., в 2 мл воды) при комн.

температура. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре и подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали ЭА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (180 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 226 $[M+H]^+$.

- 5 **[0465]** К раствору 7-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (53,4 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (85,0 мг, 0,236 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (108 мг, 0,283 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (152 мг, 1,18 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение
- 10 1 ч при комнатной температуре и реакцию гасили водой (1 мл). Смесь экстрагировали ЭА (3 x 2 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин;
- 15 градиент: от 32% В до 62% В в течение 7 мин, 62% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,12) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(7-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (15,2 мг, 10,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 531 $[M+H]^+$.

20

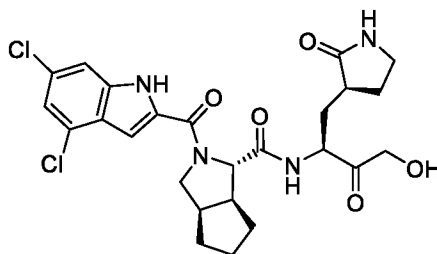
ПРИМЕР 91
СОЕДИНЕНИЕ 90



- 25 **[0466]** К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (61,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (110 мг, 0,849 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость
- 30

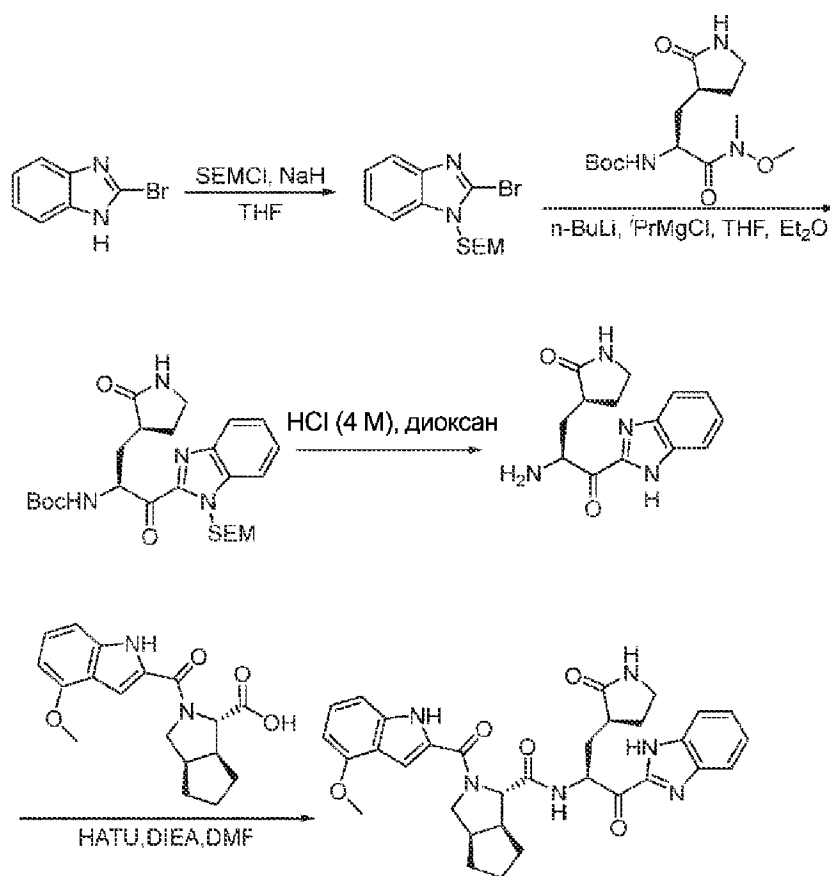
потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 37% В в течение 10 мин, 37% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 9,15 мин;) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (23,4 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 100 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (уш. с, 1H), 8,35 (уш. с, 1H), 7,25 (уш. с, 1H), 7,11–7,20 (м, 1H), 6,97–7,09 (м, 1H), 6,65–6,96 (м, 1H), 4,50–5,10 (м, 2H), 4,35–4,49 (м, 1H), 4,10–4,25 (м, 2H), 3,90–4,09 (м, 1H), 3,60–3,80 (м, 1H), 3,05–3,30 (м, 2H), 2,70–2,85 (м, 1H), 2,59–2,69 (м, 1H), 2,20–2,35 (м, 1H), 1,40–2,19 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 519 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 92 СОЕДИНЕНИЕ 91



[0467] К перемешиваемой смеси 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (65,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (146 мг, 1,13 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (16 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 42% В в течение 10 мин, 42% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 9,22) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (24,9 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (уш. с, 1H), 8,42 (уш. с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,13–7,15 (м, 1H), 6,91 (уш. с, 1H), 4,70–4,85 (м, 1H), 4,31–4,62 (м, 2H), 3,82–4,26 (м, 3H), 3,61–3,79 (м, 1H), 3,01–3,18 (м, 2H), 2,54–2,81 (м, 2H), 1,43–2,35 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 93
СОЕДИНЕНИЕ 92



[0468] К раствору 2-бром-1H-1,3-бензодиазола (1,65 г, 8,35 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли NaH (0,20 г, 8,35 ммоль, 1,0 экв., 60% в минеральном масле) при 0 °С и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли [2-(хлорметокси)этил]триметилсилан (1,39 г, 8,35 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью DCM : MeOH = 9 : 1 с получением 2-бром-1-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1,3-бензодиазола (1,6 г, 60%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 327 $[M+H]^+$.

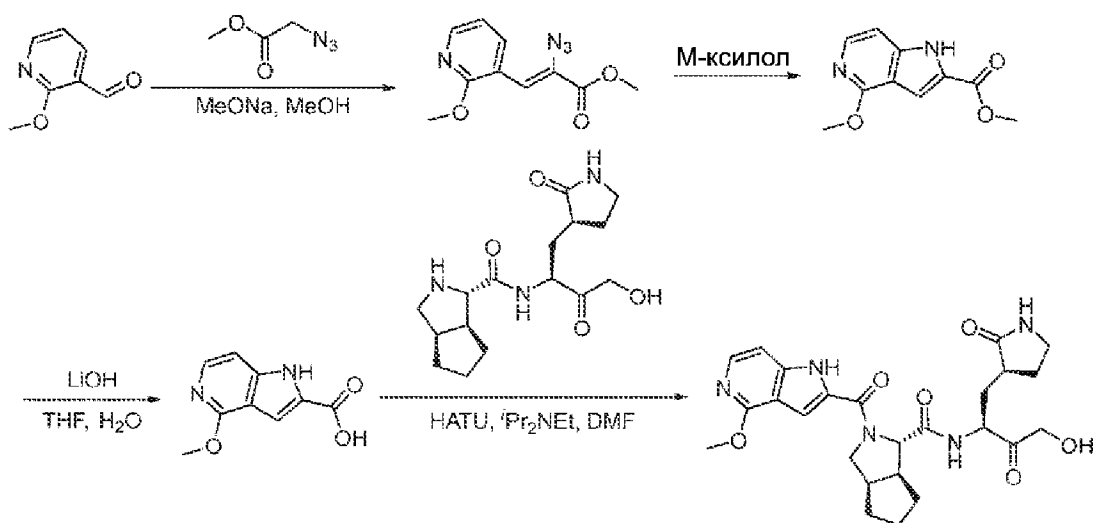
[0469] К раствору 2-бром-1-1-[2-(триметилсилил)этоксигметил]-1,3-бензодиазола (1,08 г, 3,29 ммоль, 5,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли бутиллитий (1,32 мл, 3,29 ммоль, 5,0 экв., 2,5 М в ТГФ) при -78 °С, а затем смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. В раствор трет-бутил-N-[(1S)-1-[метокси(метил)карбамоил]-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (208 мг, 0,659 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли хлорид изопропилмагния (0,66 мл, 1,318 ммоль, 2,0 экв., 2 М в ТГФ) при -15 °С в атмосфере азота и смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С. Эту смесь добавляли к указанному выше раствору и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при -78 °С в

атмосфере азота. Реакционную смесь гасили с помощью насыщенного раствора хлорида аммония (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE : EtOAc = 2 : 3 с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3-бензодиазол-2-ил)пропан-2-ил]карбамата (276 мг, 83%).

[0470] Смесь трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]-1-(1-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-1,3-бензодиазол-2-ил)пропан-2-ил]карбамата (100 мг) и хлороводорода (2 мл, 4 М в 1,4-диоксане) перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-оксипропил]пирролидин-2-она (60 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 273 [M+H]⁺.

[0471] К раствору (3S)-3-[(2S)-2-амино-3-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-3-оксипропил]пирролидин-2-она (54,0 мг, 0,198 ммоль, 1,00 экв.) в DMF (2 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (65,0 мг, 0,198 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (106 мг, 0,277 ммоль, 1,4 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (128 мг, 0,990 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃+0,1% NH₃•H₂O), подвижная фаза В: MeOH--ВЭЖХ; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 65% В до 74% В в течение 10 мин, 74% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,98) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-(1H-1,3-бензодиазол-2-ил)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (5,0 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 583 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 94
СОЕДИНЕНИЕ 93



[0472] Раствор метанолат натрия (5,25 г, 30 мас.%, 29,1 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) охлаждали до -10 °С. Смесь 2-метокси-3-пиридин-карбальдегида (1,00 г, 7,29 ммоль, 1,0 экв.) и метил-2-азидоацетата (3,36 г, 29,1 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли по каплям в раствор в течение 1,5 ч. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -10 °С, затем выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали простым этиловым эфиром (3 × 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли EA (20 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г) и загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EA : PE (от 0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции 11% – 12% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2Z)-2-азидо-3-(2-метокси-3-пиридин-3-ил)проп-2-еноата (400 мг, 23%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 235 $[M+H]^+$.

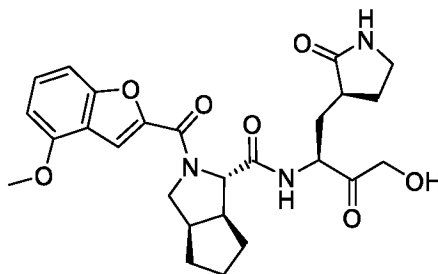
[0473] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-(2-метокси-3-пиридин-3-ил)проп-2-еноата (400 мг, 1,70 ммоль, 1,0 экв.) в М-ксилоле (20 мл) перемешивали в течение 1 ч при 120 °С в атмосфере азота и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли EA (20 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г) и загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EA : PE (от 0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: фракции 20% – 21% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксилата (180 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ^1H

ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,37 (с, 1H), 7,84 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 7,11–7,15 (м, 1H), 7,00–7,04 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 207 $[M+H]^+$.

[0474] К перемешиваемой смеси метил-4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксилата (170 мг, 0,821 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и H_2O (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (99,0 мг, 4,11 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH 3 уксусной кислотой. Остаток очищали фильтрацией с этиловым эфиром (30 мл) с получением 4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,13 (с, 1H), 7,80 (д, $J = 4,0$ Гц, 1H), 6,98–7,06 (м, 2H), 3,98 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 193 $[M+H]^+$.

[0475] К перемешиваемой смеси 4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновой кислоты (70,6 мг, 0,367 ммоль, 1,1 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (129 мг, 1,00 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (152 мг, 0,401 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (108 мг, 0,334 ммоль, 1,0 экв.) добавляли при 0 °С и смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией при следующих условиях: колонка: силикагелевая C18; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 0% В до 20% В в течение 30 мин, 10% В; длина волны: 220 нм с получением неочищенного продукта в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (70 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 30% В в течение 10 мин, 30% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 6,7) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-{4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбонил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксиамида (6,0 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 498 $[M+H]^+$.

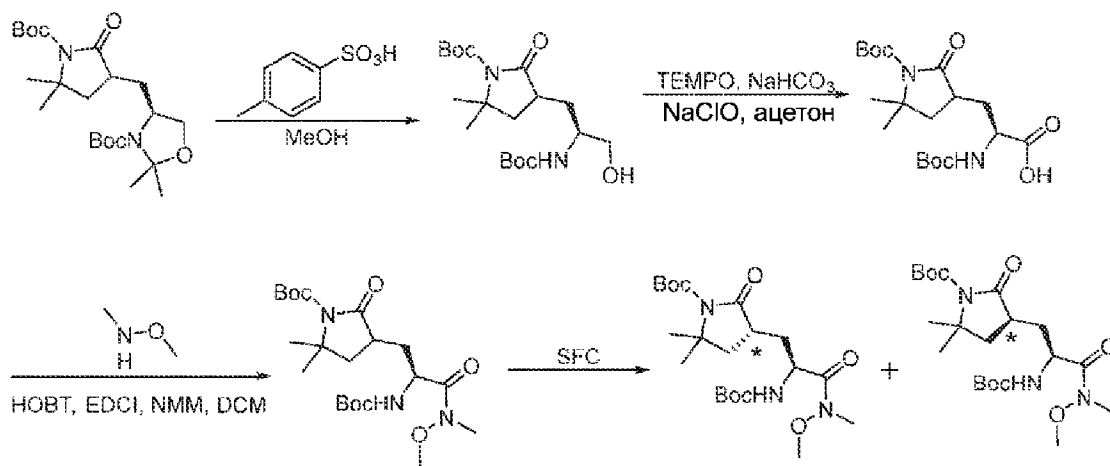
ПРИМЕР 95
СОЕДИНЕНИЕ 94

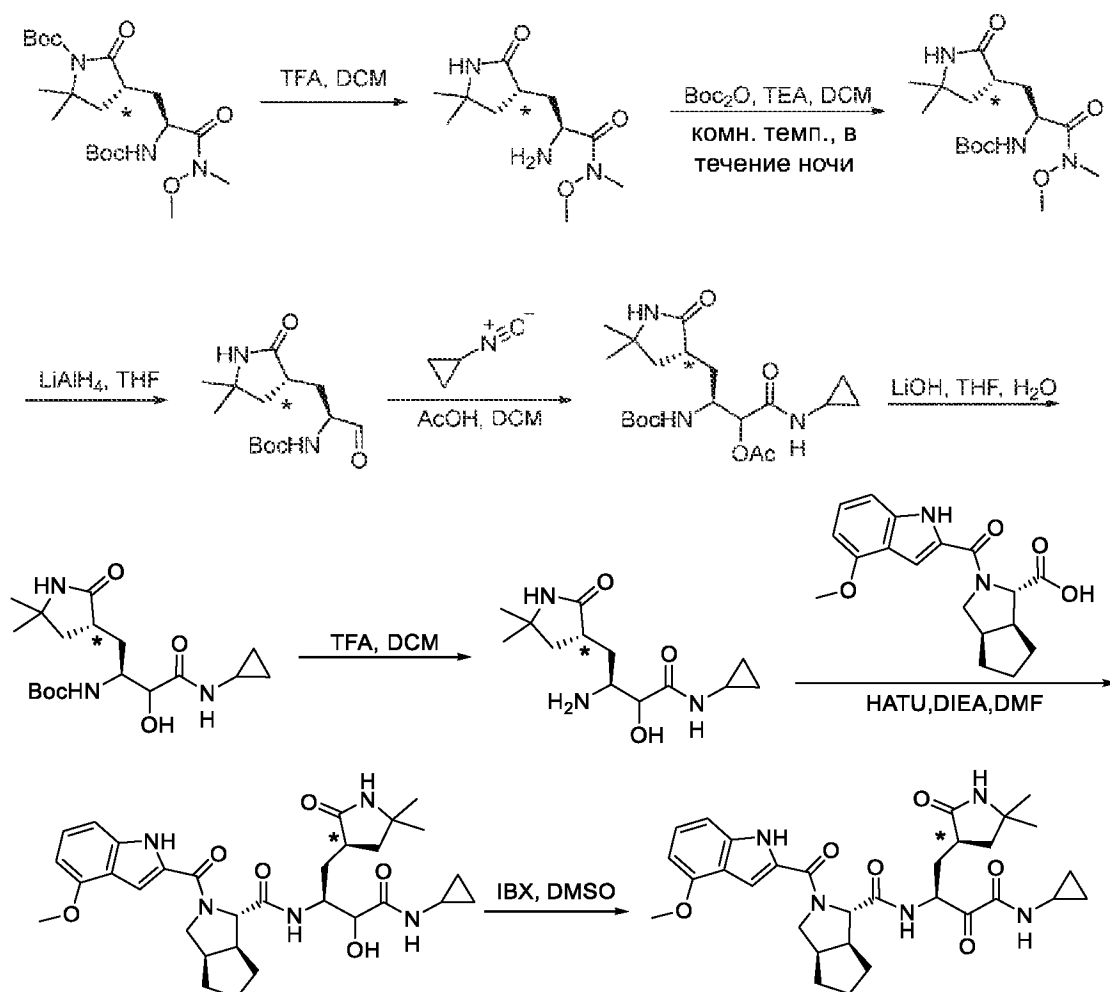


[0476] К смеси 4-метокси-1-бензофуран-2-карбоновой кислоты (70,0 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (165 мг, 0,433 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (140 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-

N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорид (130 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 12; R_f = 0,4; детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO prep C18, 30 x 150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 43% В в течение 7 мин, 43% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 5,18 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-метокси-1-бензофуран-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (31,3 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,20–8,50 (м, 1H), 7,35–7,50 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,18–7,23 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,31–4,89 (м, 3H), 4,10–4,30 (м, 2H), 3,84–4,09 (м, 4H), 3,50–3,83 (м, 1H), 2,95–3,25 (м, 2H), 2,55–2,82 (м, 2H), 2,05–2,40 (м, 1H), 1,45–2,02 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 498 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 96 СОЕДИНЕНИЕ 95





[0477] Абсолютная конфигурация хиральных центров, отмеченная знаком *, задана ориентировочно.

[0478] В флак объемом 40 мл помещали трет-бутил-4-((1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-2,2-диметил-оксазолидин-3-карбоксилат (4 г, 9,38 ммоль, 1,0 экв.), 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,16 г, 0,94 ммоль, 0,1 экв.) и MeOH (40 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,3 г, неочищенный) в виде полутвердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 387 $[M+H]^+$.

[0479] К раствору трет-бутил-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (3,3 г, 8,54 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (33 мл) добавляли 5% раствор бикарбоната натрия (43 мл, 25,6 ммоль, 3,0 экв.) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидинокси (0,27 г, 1,71 ммоль, 0,2 экв.). По каплям добавляли хлоросилнатрий (2,22 г, 29,9 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °C. Смесь

перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Полученную смесь промывали Et₂O (2 x 50 мл). Значение pH водного раствора довели до 2 соляной кислотой (1 моль/л). Раствор экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (3,1 г, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 401 [M+H]⁺.

[0480] К раствору (2S)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (3,1 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламин (0,47 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв.), 1-гидроксibenзотризол (1,05 г, 7,74 ммоль, 1,0 экв.), NMM (2,35 г, 23,2 ммоль, 3,0 экв.) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодинида гидрохлорид (1,63 г, 8,52 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,9 г, 50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 444 [M+H]⁺.

[0481] Трет-бутил-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (1,9 г) очищали препаративной СФХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: Lux 5um i-Cellulose-5, 3 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: MeOH (0,1% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 80 мл/мин; градиент: изократический 30% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж.1 (мин): 3,82; время удерж.2 (мин): 5,33; растворитель образца: MeOH-препаративный; объем введенной пробы: 0,7 мл; количество прогонов: 23. В результате очистки получали трет-бутил(S*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (550 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,03–7,06 (м, 1H), 4,64–4,67 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,51–2,66 (м, 1H), 1,98–2,06 (м, 2H), 1,51–1,67 (м, 2H), 1,42–1,46 (м, 12H), 1,35–1,38 (м, 12H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 444 [M+H]⁺. СФХ (MeOH (1% 2 М NH₃-MeOH), CHIRALPAK IF-3 3,0*50 мм, 3 мкм, время удерж.: 0,594 мин и трет-бутил(R*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат (850 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,14–7,17 (м, 1H), 4,30–4,45 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,11 (с, 3H), 2,51–2,62 (м, 1H), 1,97–2,12 (м, 2H), 1,35–1,53 (м, 26H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 444 [M+H]⁺. СФХ (MeOH (1% 2 М NH₃-MeOH), CHIRALPAK IF-3 3,0*50 мм, 3 мкм, время удерж.: 0,728 мин.

[0482] К раствору трет-бутил(R*)-4-((S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (850 мг,

1,92 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (12 мл) добавляли TFA (4 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-N-метокси-N-метилпропанамида (500 мг, 75%) в виде грязно-белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 244 $[M+H]^+$.

- 5 **[0483]** К раствору (2S)-2-амино-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-N-метокси-N-метилпропанамида (500 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли триэтиламин (1,04 г, 10,3 ммоль, 5,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,35 г, 6,17 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил-N-[(1S)-2-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-[метокси(метил)карбамоил]этил]карбамата (650 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 344 $[M+H]^+$.

- 10 **[0484]** К раствору трет-бутил-N-[(1S)-2-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-[метокси(метил)карбамоил]этил]карбамата (400 мг, 1,165 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли алюмогидрид лития (79,8 мг, 2,1 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при -10 °С в течение 1 ч и реакцию гасили соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксопропан-2-ил]карбамата (300 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 285 $[M+H]^+$.

- 20 **[0485]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-3-оксопропан-2-ил]карбамата (300 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли изоцианоциклопропан (142 мг, 2,11 ммоль, 2,0 экв.) и AcOH (190 мг, 3,17 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (400 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 412 $[M+H]^+$.

- 25 **[0486]** К раствору (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]пропилацетата (400 мг, 0,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) добавляли LiOH (70 мг, 2,92 ммоль, 3,0 экв.) в H₂O (4 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп и реакцию гасили соляной кислотой (2 мл, 2 моль/л). Раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 18) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-гидроксипропан-2-ил]карбамата (290 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 370 $[M+H]^+$.

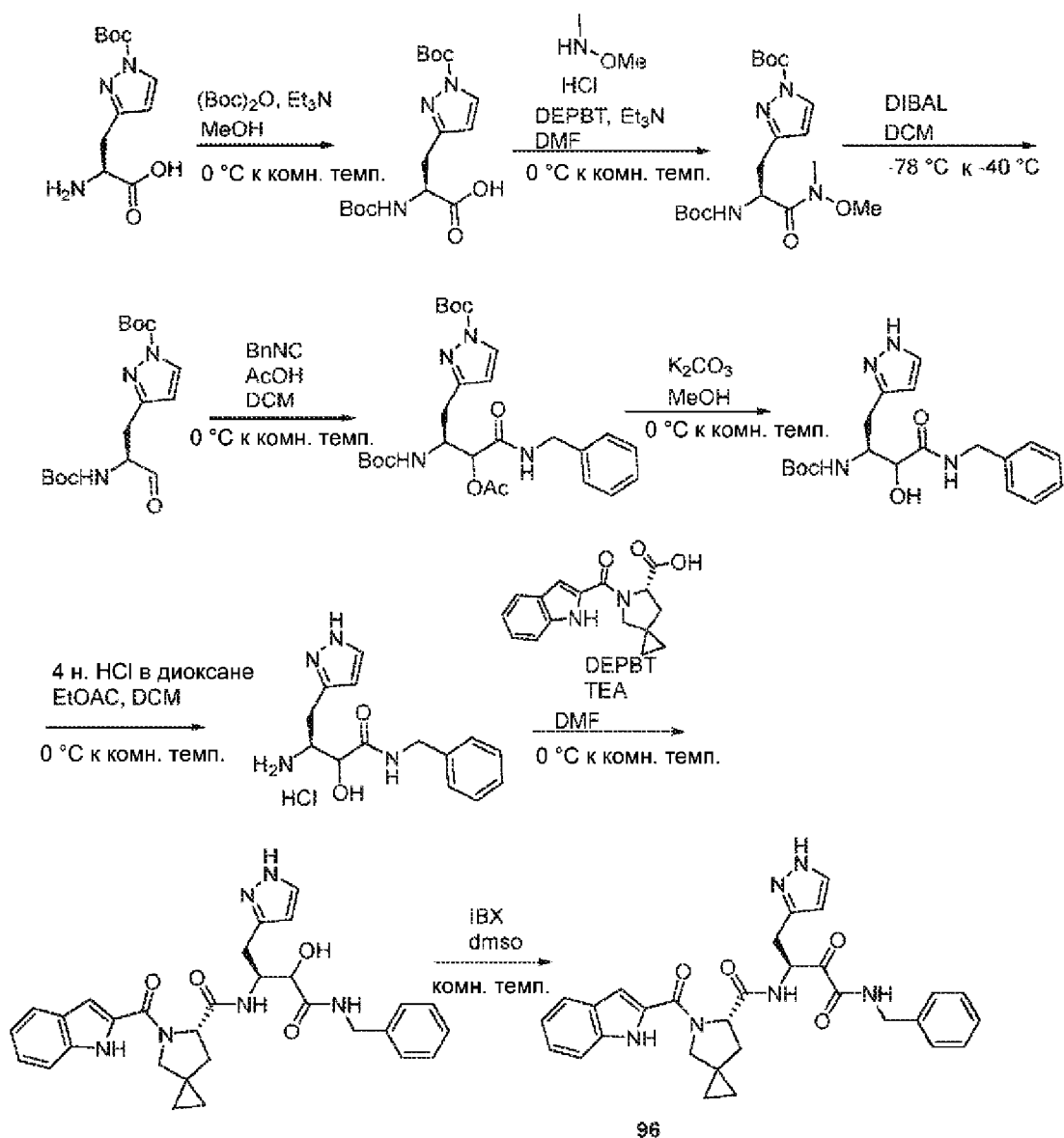
- 30 **[0487]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-3-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-1-гидроксипропан-2-ил]карбамата (700 мг, 1,578 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (9 мл)

добавляли TFA (3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-4-((R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-гидроксипутанамида (400 мг, 73%) в виде грязно-белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

- 5 **[0488]** К раствору (3S)-3-амино-N-циклопропил-4-((R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил)-2-гидроксипутанамида (130 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (174 мг, 0,53 ммоль, 1,1 экв.), N,N-диизопропилэтиламин (437 мг, 3,38 ммоль, 7,0 экв.) и N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (202 мг, 0,53 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °C и реакцию гасили водой (4 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (17 : 1) с получением (3S)-3-{{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-N-циклопропил-4-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-2-гидроксипутанамида (150 мг, 48%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 580 $[M+H]^+$.
- 10
- 15

- [0489]** К раствору (3S)-3-{{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-N-циклопропил-4-[(3S)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-2-гидроксипутанамида (140 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли IBX (135 мг, 0,48 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 8 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ со смесью MeOH : DCM (1 : 18) с получением (3S)-3-{{[(1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-N-циклопропил-4-[(3R*)-5,5-диметил-2-оксопирролидин-3-ил]-2-оксипутанамида (15,2 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.
- 20
- 25 ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 578 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 97
СОЕДИНЕНИЕ 96



- [0490] Раствор (S)-2-амино-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)пропановой кислоты
- 4 (1,9 г, 7,45 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (38 мл) охлаждали до 0 °C и добавляли NEt₃ (3,1 мл, 22,3 ммоль, 3,0 экв.) и (Boc)₂O (3,25 г, 14,9 ммоль, 2,0 экв.). Смеси давали нагреться до комн. темп. и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 5 до 6%) в DCM с получением (S)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (2,5 г, 94%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 356 [M+H]⁺.

[0491] Раствор (S)-3-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-пиразол-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (50 мг, 0,141 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (0,5 мл) охлаждали до 0 °С, добавляли DEPBT (46 мг, 0,154 ммоль, 1,1 экв.), NEt₃ (0,060 мл, 0,433 ммоль, 3,0 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (17 мг, 0,174 ммоль, 2,0 экв.). Смеси давали медленно
5 нагреться до комн. темп. и затем перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (3 x 15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонок 4 г) с использованием 30% EA в PE в качестве элюента с получением трет-бутил-(S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (20 мг,
10 35%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 399 [M+H]⁺.

[0492] Раствор трет-бутил-(S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(метокси(метил)амино)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (1,1 г, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (13 мл) охлаждали до -78 °С и добавляли 1 M DIBAL-H в гексане (6,9 мл, 6,90 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением MeOH (15 мл) при -40 °С. Смеси давали нагреться до комн.
15 темп. Смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (100 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (800 мг, 85%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 9,68 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 5,62 (уш. с, 1H), 4,48 (уш. с, 1H), 3,50–3,60 (м, 1H), 2,60–2,62 (м, 1H), 1,45 (с, 18H).

[0493] Раствор трет-бутил-(S)-3-(2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-оксопропил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (600 мг, 1,77 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) охлаждали до 0 °С и добавляли бензилизоцианид (0,258 мл, 2,12 ммоль, 1,2 экв.) и уксусную кислоту (0,300 мл, 5,30 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 8 ч. Смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонок 12 г) с использованием градиента MeOH (от 3 до 5%) в DCM с получением смеси трет-бутил-3-((2S)-3-ацетокси-4-(бензиламино)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксобутил)-1H-пиразол-1-карбоксилата и соединения, полученного в результате удаления одной
25 защитной группы Boc (580 мг). Смесь растворяли в MeOH (15 мл). После охлаждения до 0 °С, добавляли K₂CO₃ (176 мг, 1,28 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч и затем концентрировали при пониженном давлении (баня с ротационным испарителем при комн. темп.). Смесь собирали в 10% MeOH в DCM (50 мл), а затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(1H-пиразол-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (400 мг, 79%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 375
30 [M+H]⁺.

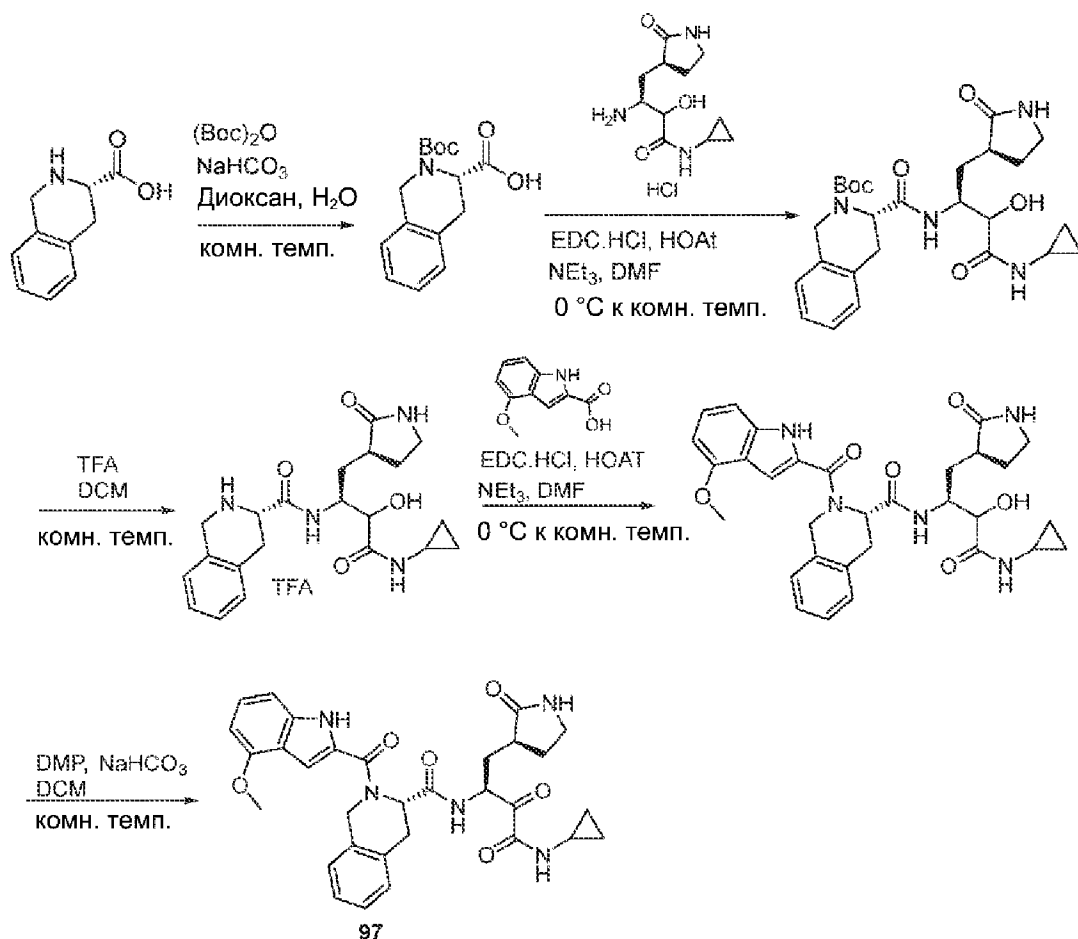
[0494] Раствор трет-бутил((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(1H-пиразол-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (400 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в EA (4 мл) и DCM (4 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли 4 н.

HCl в диоксане (2,14 мл, 8,54 ммоль, 8,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с простым диэтиловым эфиром с получением ((3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-(1H-пиразол-3-ил)бутанамида гидрохлорида (350 мг, неочищенный) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

- 5 **[0495]** Раствор ((3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-(1H-пиразол-3-ил)бутанамида гидрохлорида (300 мг, 0,967 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-5-(1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты (384 мг, 1,35 ммоль, 1,4 экв., полученной аналогично описанному для (1S,3aR,6aS)-2-(1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты в примере 3) в DMF (5 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли DEPBT (404 мг, 1,35 ммоль, 1,4 экв.) и NEt₃ (0,401 мл, 2,89 ммоль, 3,0 экв.). Смеси давали медленно нагреться до комн. темп. и затем перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические фазы объединяли, промывали водой (20 мл) и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 2 до 4%) в DCM с получением (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(1H-пиразол-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (170 мг, 32%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 541 [M+H]⁺.
- 10
- 15

- [0496]** К раствору (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(1H-пиразол-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (170 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (9 мл) добавляли IBX (352 мг, 1,26 ммоль, 4,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь разбавляли холодной водой (20 мл). Полученное твердое вещество собирали фильтрацией и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: HICHROM 5 C18, 21,2 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В в течение 8 мин) с получением (S)-N-((S)-4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-(1H-пиразол-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1H-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (36 мг, 21%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, 363K, DMSO-d₆) δ м. д. 12,30 (уш. с, 1H), 11,18 (с, 1H), 8,70–8,82 (м, 1H), 7,90–8,20 (м, 1H), 7,55–7,65 (м, 1H), 7,40–7,50 (м, 2H), 7,10–7,30 (м, 6H), 6,98–7,08 (м, 1H), 6,80–6,92 (м, 1H), 5,90–6,12 (м, 1H), 5,25 (уш. с, 1H), 4,85 (уш. с, 1H), 4,20–4,40 (м, 2H), 3,60–3,90 (м, 2H), 3,00–3,20 (м, 2H), 2,10–2,30 (м, 1H), 1,70–1,90 (м, 1H), 0,52–0,72 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 539 [M+H]⁺.
- 20
- 25
- 30

ПРИМЕР 98
СОЕДИНЕНИЕ 97



- 5 [0497] Раствор (S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 11,3 ммоль, 1,0 экв.) и NaHCO₃ (1,90 г, 22,6 ммоль, 2,0 экв.) в диоксане (20 мл) и воде (10 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли (Boc)₂O (2,7 г, 12,4 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении для удаления органического растворителя. Остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали DCM (5 x 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали
- 10 соевым раствором (3 x 15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 64%) в виде твердого вещества почти белого цвета (2 г, 64%). ЖХМС (ИЭР, m/z): 278 [M+H]⁺.

- [0498] Раствор (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой
- 15 кислоты (500 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли EDC·HCl (689 мг, 3,61 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (245 мг, 1,81 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,753 мл, 5,4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-((S)-2-окспирролидин-3-ил)бутанамида гидрохлорид (548 г, 1,99 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при

комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (5 x 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на C18 (колонка 12 г) с использованием градиента 0,1% TFA в воде (от 30 до 40%) в ACN с получением трет-бутил-(3S)-3-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2 (1H)-карбоксилата (210 мг, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 499 [M-H]⁻.

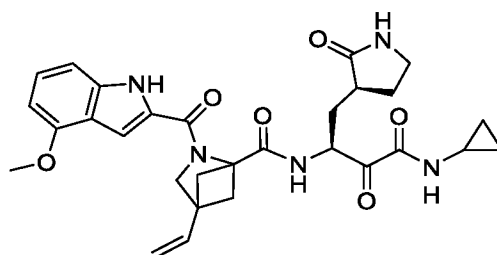
[0499] К раствору трет-бутил-(3S)-3-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (200 мг, 0,400 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с простым диэтиловым эфиром с получением (3S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида соли TFA (150 мг, 93%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 401 [M+H]⁺.

[0500] Раствор 4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,375 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) охлаждали до 0 °C. Добавляли EDC·HCl (143 мг, 0,746 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (51 мг, 0,375 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,156 мл, 1,125 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин. Добавляли (3S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида соль TFA (200 мг, 0,687 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке C18 (колонка 12 г) с использованием градиента 0,1% TFA в воде (от 30 до 40%) в ACN с получением (3S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида (80 мг, 32%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 574 [M+H]⁺.

[0501] К раствору (3S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамида (70 мг, 0,122 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли NaHCO₃ (12 мг, 0,146 ммоль, 1,2 экв.) и периодиан Десса-Мартина (62 мг, 0,146 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (3 x 5 мл), насыщ. NaHCO₃ (3 x 5 мл), солевым раствором (3 x 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM и препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 65% В в течение 10 мин) с получением (S)-N-((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-

карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксамид (40 мг, 57%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, 373K, DMSO- d_6) δ м. д. 11,26 (с, 1H), 8,35 (д, 2H), 7,05–7,29 (м, 7H), 6,92 (с, 1H), 6,51 (д, 1H), 5,22 (с, 1H), 5,04–5,08 (м, 1H), 4,83–4,89 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,18–3,21 (м, 2H), 3,07–3,10 (м, 2H), 2,68 (д, 1H), 2,01–2,04 (м, 1H), 1,86–1,89 (м, 2H), 1,56–1,61 (м, 2H), 0,55–0,62 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 [M+H] $^+$.

ПРИМЕР 99
СОЕДИНЕНИЕ 98

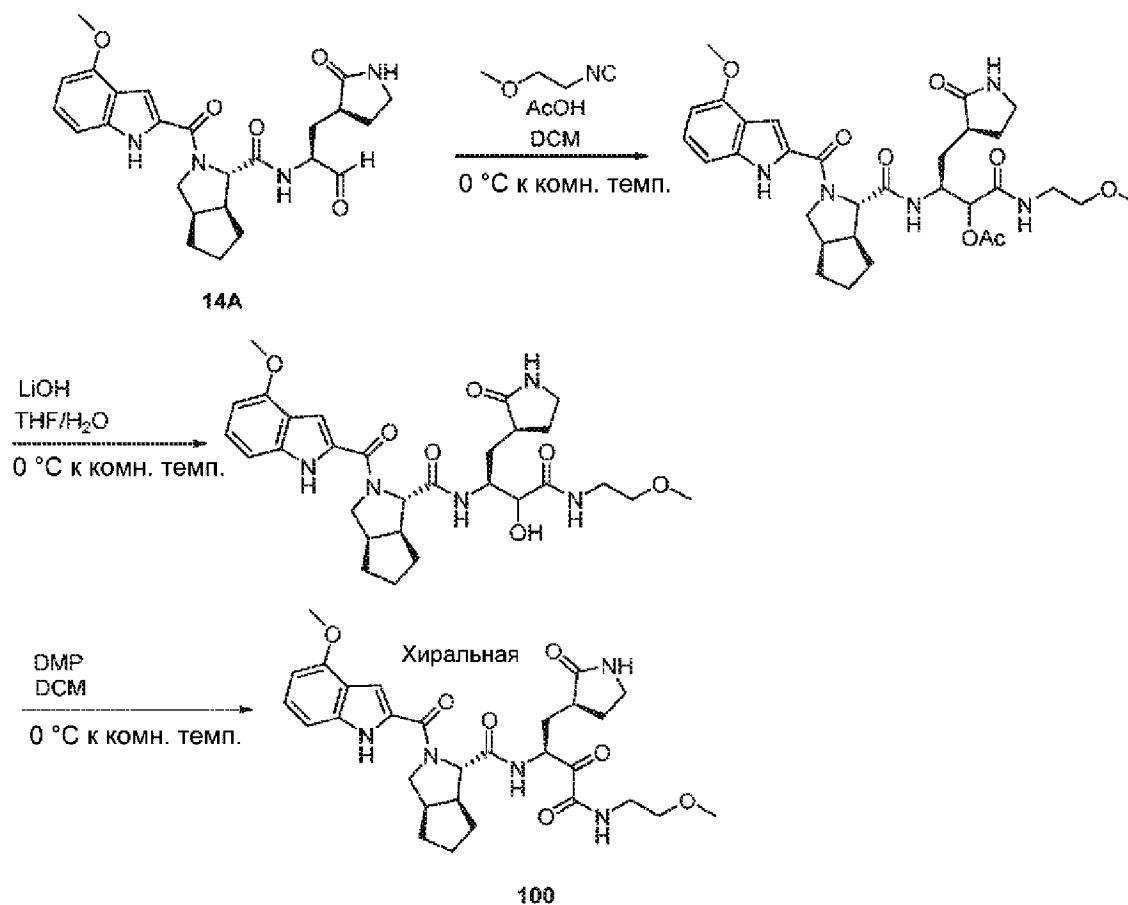


[0502] Соединение 98 получали аналогично описанному для соединения 97, используя гидрохлорид 4-винил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты вместо (S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 548 [M+H] $^+$.

[0503] Гидрохлорид 4-винил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты: Раствор метил-2-бензоил-4-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (Cox et al., ACS Med. Chem. Lett. (2020) 11(6):1185-1190) (1,5 г, 5,45 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли периодинан Десса-Мартина (4,6 г, 10,90 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 6 до 8%) в DCM с получением метил-2-бензоил-4-формил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (1,2 г, 80%) в виде белой пены.

[0504] Суспензию бромида метилтрифенилфосфония (6,3 г, 17,6 ммоль, 4,0 экв.) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли 1,6 М n-BuLi в гексане (9,6 мл, 15,4 ммоль, 3,5 экв.) и смесь перемешивали при 0 °С в течение 40 мин. После охлаждения до -78 °С добавляли раствор метил-2-бензоил-4-формил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (1,2 г, 4,39 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 1 ч, а затем оставляли медленно нагреваться до комн. темп. в течение 2 ч. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ (50 мл) и воды (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 100 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 2 до 3%) в DCM с получением метил-2-бензоил-4-винил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (300 мг, 25%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 272 [M+H] $^+$.

ПРИМЕР 101
СОЕДИНЕНИЕ 100



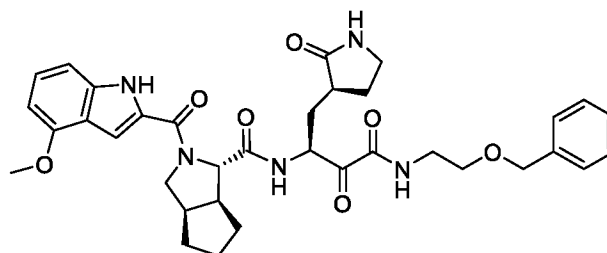
[0507] К раствору соединения 14A (400 мг, 0,857 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли
 5 AcOH (0,160 мл, 2,57 ммоль, 3,0 экв.) и 1-изоциано-2-метоксиэтан (109 мг, 1,28 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли EA (50 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (3S)-3-
 10 ((1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида)-1-
 ((2-метоксиэтил)амино)-1-оксо-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил ацетата (350 мг, 66%) в виде
 твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 612 [M+H]⁺.

[0508] Раствор (3S)-3-((1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-
 карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида)-1-((2-метоксиэтил)амино)-1-оксо-4-((S)-2-
 15 оксопирролидин-3-ил)бутан-2-илацетата (350 мг, 0,572 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (6 мл) и воды (6 мл)
 охлаждали до 0 °C. Добавили LiOH (48 мг, 1,14 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в
 течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (2 x 10 мл).
 Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-гидрокси-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (300 мг, 92%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 570 [M+H]⁺.

[0509] К перемешиваемому раствору (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-гидрокси-4-((2-метоксиэтил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (270 мг, 0,474 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (301 мг, 0,710 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь разбавляли DCM (15 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-((2-метоксиэтил)амино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (55 мг, 20%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, 363K, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,15 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,02–7,10 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,69 (д, 1H), 3,39–3,42 (м, 2H), 3,27–3,30 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 3,08–3,12 (м, 1H), 2,62–2,75 (м, 2H), 2,42–2,48 (м, 2H), 1,80–1,98 (м, 4H), 1,57–1,70 (м, 5H), 1,45–1,52 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 568 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 102
СОЕДИНЕНИЕ 101

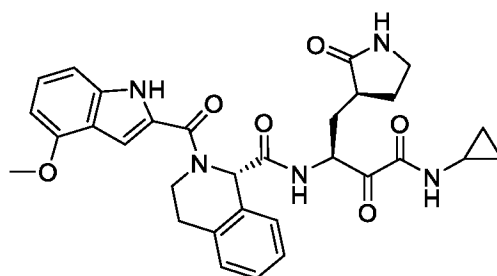


[0510] Соединение 101 получали аналогично описанному для соединения 100, используя ((2-изоцианоэтокс)метил)бензол вместо 1-изоциано-2-метоксиэтана. ЖХМС (ИЭР, m/z): 644 [M+H]⁺.

[0511] ((2-Изоцианоэтокс)метил)бензол: раствор 2-(бензилокси)этан-1-амин (2,0 г, 23,0 ммоль, 1,0 экв.) в триэтилортоформате (2,45 мл, 29,9 ммоль, 1,3 экв.) нагревали при 60 °С в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением N-(2-(бензилокси)этил)формамида (2,0 г, 84%) в виде бледно-коричневой жидкости. ЖХМС (ИЭР, m/z): 180 [M+H]⁺.

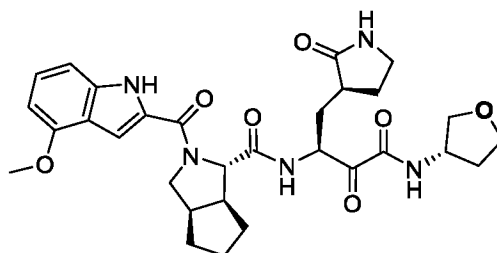
[0512] К раствору N-(2-(бензилокси)этил)формамида (1,67 г, 9,32 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли PPh_3 (2,68 г, 10,3 ммоль, 3,0 экв.), CCl_4 (0,890 мл, 9,33 ммоль, 3,0 экв.) и NEt_3 (1,3 мл, 9,33 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали при 45 °C в течение ночи. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали в Et_2O (20 мл). Твердые вещества фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента ЕА (от 20 до 40%) в РЕ с получением ((2-изоцианэтокс)метил)бензола (1,0 г, 66%) в виде бледно-коричневой жидкости. ЖХМС (ИЭР, m/z): 162 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 103
СОЕДИНЕНИЕ 102



[0513] Соединение 102 получали аналогично описанному для соединения 97, используя (S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту вместо (S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 572 $[M+H]^+$.

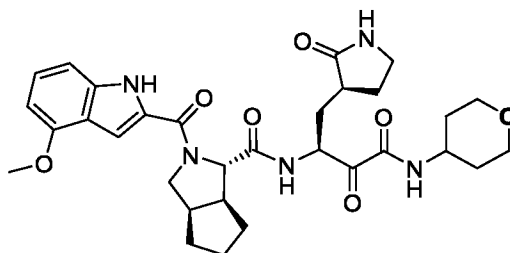
ПРИМЕР 104
СОЕДИНЕНИЕ 103



[0514] Соединение 103 получали аналогично описанному для соединения 101, используя (S)-3-изоцианотетрагидрофуран вместо ((2-изоцианэтокс)метил)бензола. ЖХМС (ИЭР, m/z): 580 $[M+H]^+$.

[0515] (S)-3-Изоцианотетрагидрофуран получали аналогично описанному для ((2-изоцианэтокс)метил)бензола, используя (S)-тетрагидрофуран-3-амин вместо 2-(бензилокси)этан-1-амин.

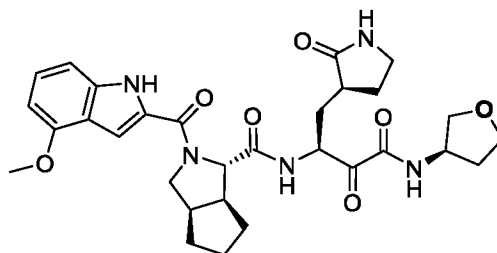
ПРИМЕР 105
СОЕДИНЕНИЕ 104



[0516] Соединение 104 получали аналогично описанному для соединения 101, используя 4-изоцианотетрагидро-2Н-пиран вместо ((2-изоцианоэтокс)метил)бензола. ЖХМС (ИЭР, m/z): 594 [M+H]⁺.

[0517] 4-Изоцианотетрагидро-2Н-пиран получали аналогично описанному для ((2-изоцианоэтокс)метил)бензола, используя тетрагидро-2Н-пиран-4-амин вместо 2-(бензилокс)этан-1-амина.

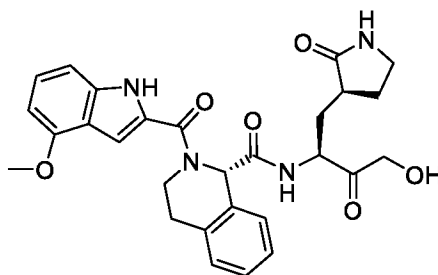
ПРИМЕР 106
СОЕДИНЕНИЕ 105



[0518] Соединение 105 получали аналогично описанному для соединения 101, используя (R) -3-изоцианотетрагидрофуран вместо ((2-изоцианоэтокс)метил)бензола. ЖХМС (ИЭР, m/z): 580 [M+H]⁺.

[0519] (R)-3-Изоцианотетрагидрофуран получали аналогично описанному для ((2-изоцианоэтокс)метил)бензола, используя (R)-тетрагидрофуран-3-амин вместо 2-(бензилокс)этан-1-амина.

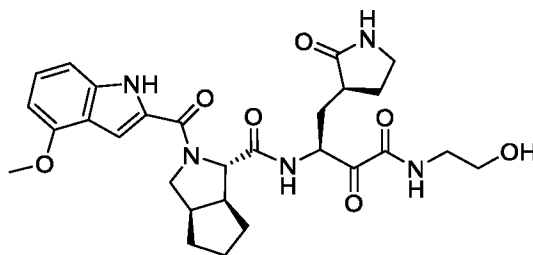
ПРИМЕР 107
СОЕДИНЕНИЕ 106



[0520] Соединение 106 получали аналогично описанному для соединения 31, используя (S)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-карбоновую кислоту вместо (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 519 [M+H]⁺.

5

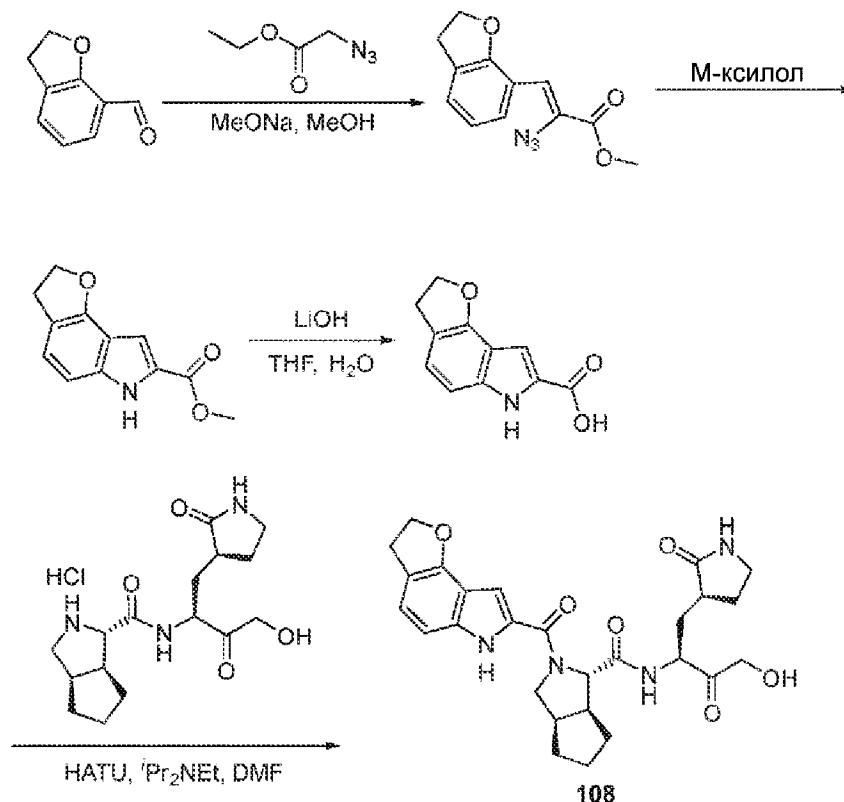
ПРИМЕР 108
СОЕДИНЕНИЕ 107



[0521] К раствору соединения 101 (120 мг, 0,180 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли DDQ (103 мг, 0,452 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь фильтровали
10 через целит, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: X-SELECT-C18, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-((2-гидроксиэтил)амино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид
15 (23 мг, 18%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, 363K, DMSO-d₆) δ м. д. 11,10 (с, 1H), 8,12–8,40 (м, 1H), 7,25–7,67 (м, 2H), 7,01–7,10 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 6,48 (т, 1H), 4,95–5,08 (м, 1H), 4,60–4,68 (м, 1H), 4,34–4,38 (м, 1H), 3,90–3,95 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,60–3,70 (м, 1H), 3,45–3,49 (м, 2H), 3,19–3,23 (м, 1H), 3,10–3,19 (м, 1H), 2,61–2,66 (м, 2H), 2,40–2,45 (м, 1H), 1,46–2,33 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 554 [M+H]⁺.

20

ПРИМЕР 109
СОЕДИНЕНИЕ 108



[0522] Раствор метаноата натрия (1,94 г, 10,8 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (5 мл) охлаждали до -10 °С. Смесь 2,3-дигидро-1-бензофуран-7-карбальдегида (400 мг, 2,70 ммоль, 1,0 экв.) и этилпропионата (1,10 г, 10,8 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли по каплям к указанному выше раствору в течение 1,5 ч. Смесь перемешивали в течение 3 ч при -10 °С, выливали в ледяную воду (100 мл) и экстрагировали простым этиловым эфиром (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли EA (20 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г) и загружали на колонку после удаления EA. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EA : PE (от 0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 7% – 8% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)проп-2-еноата (240 мг, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0523] Раствор 2-азидо-3-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)проп-2-еновой кислоты (240 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в М-ксилоле (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С в атмосфере азота. Смесь концентрировали в условиях вакуума. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г) и загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки:

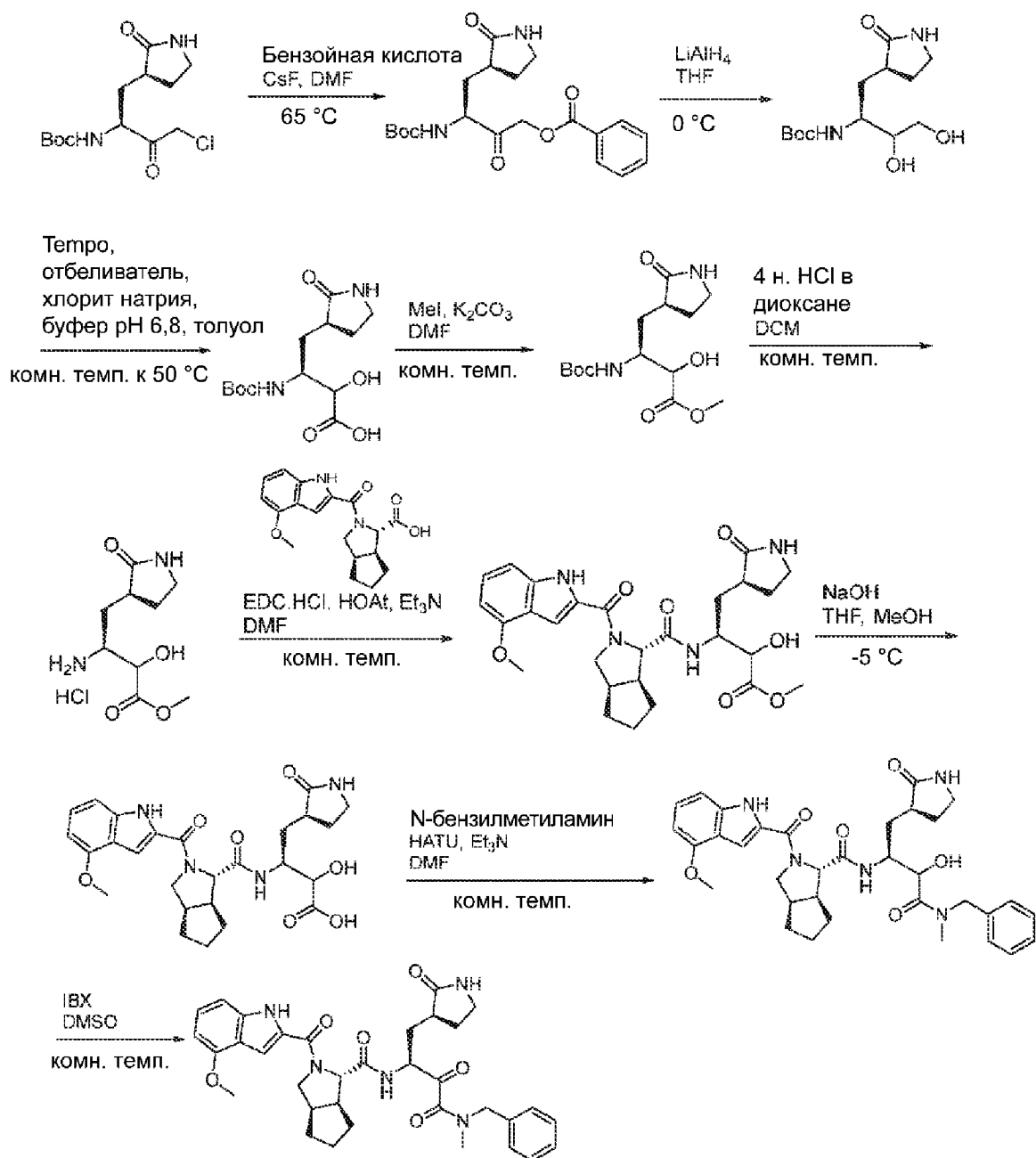
300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (от 0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 10% – 11% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2Н,3Н,6Н-фууро[2,3-е]индол-7-карбоксилата (105 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,91 (с, 1Н), 7,16–7,19 (м, 1Н), 7,00–6,91 (м, 2Н), 4,66 (т, *J* = 8,0 Гц, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 3,23 (т, *J* = 10,0 Гц, 2Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 218 [M+H]⁺.

[0524] К перемешиваемой смеси метил-2Н,3Н,6Н-фууро[2,3-е]индол-7-карбоксилата (105 мг, 0,483 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (2 мл) добавляли гидроксид лития (57,8 мг, 2,41 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесью перемешивали в течение 2 ч при комн. темп., а затем разбавляли водой (20 мл). Смесью экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2Н,3Н,6Н-фууро[2,3-е]индол-7-карбоновой кислоты (90 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества; ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (с, 1Н), 11,72 (с, 1Н), 7,12 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 6,87–6,97 (м, 2Н), 4,65 (т, *J* = 8,0 Гц, 2Н), 3,22 (т, *J* = 8,0 Гц, 2Н) / ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 204 [M+H]⁺.

[0525] К перемешиваемой смеси 2Н,3Н,6Н-фууро[2,3-е]индол-7-карбоновой кислоты (68,3 мг, 0,337 ммоль, 1,1 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (110 мг, 0,306 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфата (139 мг, 0,367 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (118 мг, 0,918 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесью перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Смесью экстрагировали дихлорметаном (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 42% В в течение 7 мин, 42% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,63) с получением (1S,3aR,6aS)-2-{2Н,3Н,6Н-фууро[2,3-е]индол-7-карбонил}-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (25,7 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

30

ПРИМЕР 110
СОЕДИНЕНИЕ 109А И СОЕДИНЕНИЕ 109В



- [0526] Смесь трет-бутил-N-[(1S)-3-хлор-2-оксо-1-[[[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]метил]пропил]карбамата (1,04 г, 3,41 ммоль, 1,0 экв.) и CsF (930 мг, 6,14 ммоль, 1,8 экв.) в безводном DMF (35 мл) продували азотом. Добавляли бензойную кислоту (430 мг, 3,48 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали при 65 °C в течение 3 ч и затем выдерживали в течение ночи при комн. темп. Смесь разбавляли водой и экстрагировали (2х) DCM. Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле

(колонка 80 г) с использованием градиента MeOH (от 0 до 5%) в DCM с получением [(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутил]бензоата (1,12 г, 84%) в виде масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 291 [M+2H-Boc]⁺.

5 **[0520]** К раствору [(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутил]бензоата (3,40 г, 8,71 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (140 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 2,4 М LiAlH₄ в ТГФ (7,3 мл, 17,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЕА (250 мл) и добавляли сульфат натрия десятиводный (70 г). Полученную суспензию интенсивно перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле
10 (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 20%) в DCM с получением трет-бутил-N-[(1S)-2,3-дигидрокси-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]метил]пропил]карбамата (1,79 г, 71%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 189 [M+2H-Boc]⁺.

[0521] К смеси трет-бутил-N-[(1S)-2,3-дигидрокси-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]метил]пропил]карбамата (0,895 г, 3,10 ммоль, 1,0 экв.) и TEMPO (0,025 г, 0,155 ммоль, 0,05 экв.) в толуоле (15,5 мл) и 0,1 М буферном растворе фосфата натрия pH 6,8 (2,2 мл) добавляли 3,5 М хлорит натрия в воде (4,43 мл, 15,5 ммоль, 5,0 экв.) и разбавленный отбеливатель (3,01 мл, приготовленный путем разбавления 10-кратного раствора технического коммерческого отбеливателя, содержащего 14% Cl₂ в водном растворе) в течение 1 ч с использованием шприцевой помпы. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 11 ч, а затем нагревали при 50 °С в течение 11 ч. Добавляли TEMPO (0,025 г, 0,155 ммоль, 0,05 экв.) и разбавленный отбеливатель (3,01 мл) и нагревали при 50 °С в течение 36 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь разбавляли водой, подкисляли 1 н. HCl до pH ~ 2–3 и экстрагировали 10% tBuOH в DCM (10 x 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутановой кислоты (938 мг, неочищенная) в виде бежевого твердого вещества.
25 ЖХМС (ИЭР, m/z): 301 [M-H]⁻.

[0522] К раствору (3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутановой кислоты (930 мг, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (17 мл) добавляли K₂CO₃ (595 мг, 4,31 ммоль, 1,4 экв.) и иодметан (0,34 мл, 5,54 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь разбавляли водой, подкисляли 1 н. HCl до pH ~ 5–6 и экстрагировали (2x) DCM. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.
30 Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г), используя градиент MeOH (от 0 до 10%) в DCM с получением метил(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата (596 мг, 61%) в виде бежевого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 217 [M+H-Boc]⁺.

35 **[0523]** К раствору метил(3S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата (190 мг, 0,606 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем

концентрировали при пониженном давлении с количественным получением метил(3S)-3-амино-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата гидрохлорида.

[0524] К раствору (3S, 3aS, 6aR)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбоновой кислоты (680 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) и метил(3S)-3-амино-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата гидрохлорида (471 мг, 1,86 ммоль, 0,9 экв.) в DMF (17 мл) добавляли EDC•HCl (802 мг, 4,14 ммоль; 2,0 экв.), HOAt (291 мг, 2,07 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (1,44 мл, 10,4 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали (2х) 10% tBuOH в DCM. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 0 до 10%) в DCM с получением метил(3S)-3-[[[(3S, 3aS, 6aR)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбонил]амино]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата (860 мг, 79%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 527 [M+H]⁺.

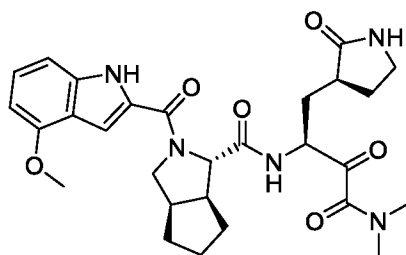
[0525] К раствору метил(3S)-3-[[[(3S,3aS,6aR)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбонил]амино]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутаноата (860 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в смеси MeOH (9 мл) и ТГФ (9 мл), охлажденному до -5 °С, по каплям добавляли охлажденный раствор NaOH (261 мг, 6,53 ммоль, 4,0 экв.) в воде (9 мл). Смесь перемешивали при -5 °С в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали при -5 °С путем добавления 1 н. HCl до pH ~ 2–3. Смесь экстрагировали (2х) 10% tBuOH в DCM. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (3S)-3-[[[(3S,3aS,6aR)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбонил]амино]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутановой кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 513 [M+H]⁺.

[0526] Смесь (3S)-3-[[[(3S,3aS,6aR)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбонил]амино]-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутановой кислоты (90 мг, 0,180 ммоль, 1,0 экв.), NATU (80 мг, 0,211 ммоль, 1,2 экв.) и NEt₃ (0,074 мл, 0,527 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (1,5 мл) перемешивали при комн. темп. в течение 5 мин. Добавляли N-бензилметиламин (0,050 мл, 0,351 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и промывали насыщ. NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 0 до 7%) в DCM с получением (3S,3aS,6aR)-N-[(1S)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]метил]пропил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-3-карбоксиамида (64 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0527] К раствору (3S,3aS,6aR)-N-[(1S)-3-[бензил(метил)амино]-2-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]метил]пропил]-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-1H-

- циклопента[с]пиррол-3-карбоксамида (64 мг, 0,104 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли IBX (58 мг, 0,208 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Добавляли IBX (31 мг, 0,111 ммоль, 1,1 экв.). Через 16 ч при комн. темп. добавляли вторую порцию IBX (31 мг, 0,111 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч. Смесь разбавляли насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали (2х) 10% tBuOH в DCM. Органические фазы объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЕА, промывали насыщ. NaHCO₃. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 0 до 7%) в DCM с получением двух атропоизомеров.
- 10 **109А** (8 мг, 12%) в виде белого твердого вещества и **109В** (11 мг, 16%) в виде белого твердого вещества. **109А**: ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 614 [M+H]⁺. **109В**: ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 614 [M+H]⁺.

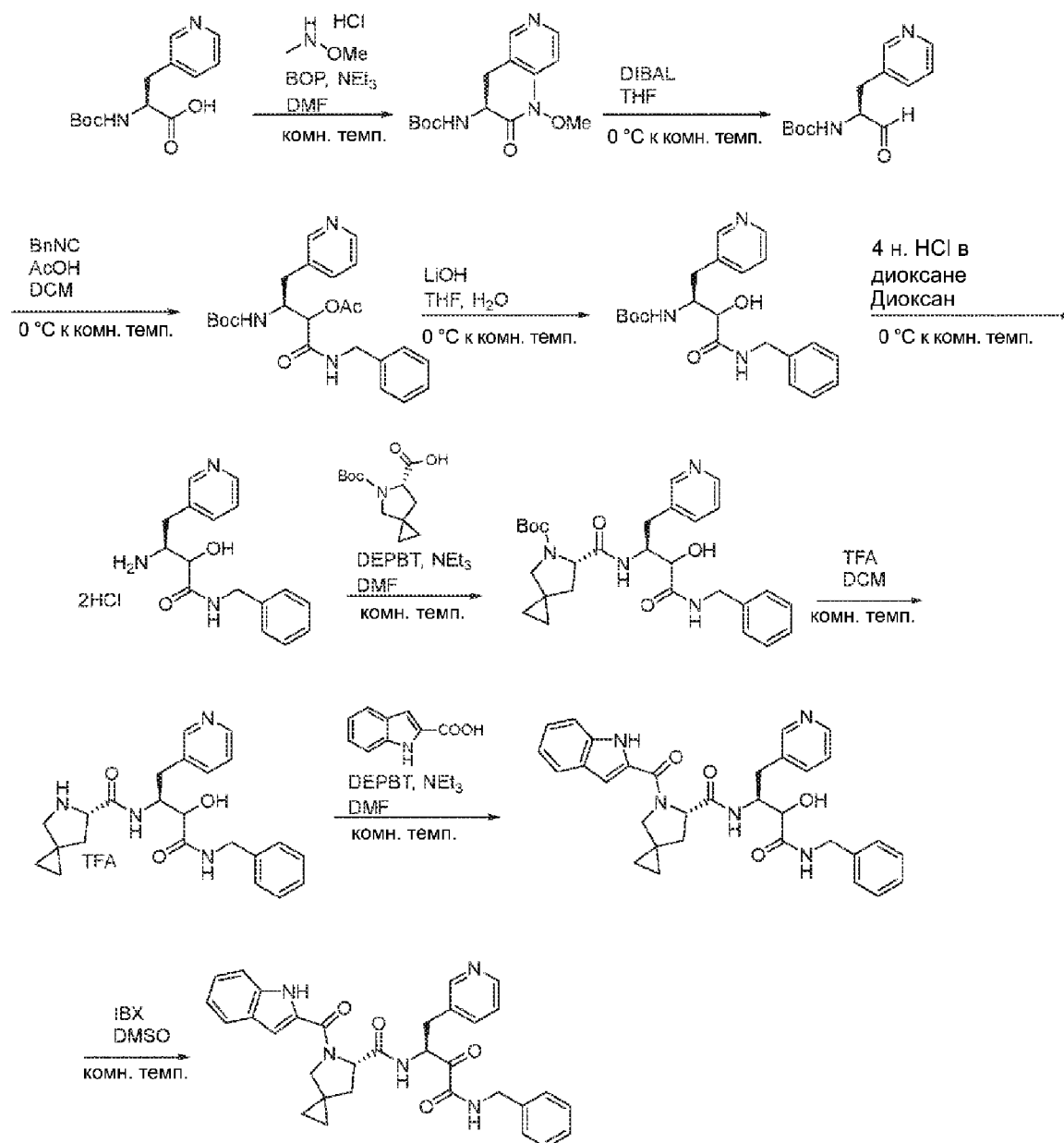
ПРИМЕР 111
СОЕДИНЕНИЕ 110



15

[0528] Соединение 110 получали аналогично описанному для соединения 109А, используя 2М диметиламин в ТГФ вместо N-бензилметиламина. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 538 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 112
СОЕДИНЕНИЕ 111



- [0529] К раствору (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты (3,5 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (35 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли BOP (8,7 г, 19,7 ммоль, 1,5 экв.) и NEt₃ (5,3 мл, 39,5 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (1,9 г, 19,7 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (2 x 100 мл). Органические фазы отделяли, промывали водой (3 x 100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г) с использованием градиента MeOH (от 40 до 50%) в DCM с получением трет-бутил-(S)-(1-

(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (2,5 г, 61%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 310 $[M+H]^+$.

5 **[0530]** К раствору трет-бутил(S)-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (1,0 г, 0,324 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл), охлажденному до -78 °С, добавляли 1 M DIBAL в гексане (0,647 мл, 0,647 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. После подогрева до комн. темп., реакционную смесь гасили путем добавления насыщ. NH_4Cl (20 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-(1-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (1,5 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого
10 цвета.

[0531] К раствору трет-бутил(S)-(1-оксо-3-(пиридин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (650 мг, 2,60 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли бензилизоцианид (0,37 мл, 3,12 ммоль, 1,2 экв.) и уксусную кислоту (0,46 мл, 7,80 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органические
15 фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (20–30%) в DCM с получением (3S)-1-(бензиламино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил ацетата (600 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428 $[M+H]^+$.

20 **[0532]** К перемешиваемому раствору (3S)-1-(бензиламино)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-оксо-4-(пиридин-3-ил)бутан-2-илацетата (500 мг, 0,160 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (6 мл) и воды (2 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли LiOH (7 мг, 0,320 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли холодной водой (250 мл) и экстрагировали DCM (2 x 250 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном
25 давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 40 до 50%) в DCM с получением трет-бутил((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (300 мг, 48%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 386 $[M+H]^+$.

[0533] К перемешиваемому раствору трет-бутил((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (500 мг, 0,160 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (2 мл), охлажденному до
30 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,200 мл, 0,800 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)бутанамида дигидрохлорида (450 мг) в виде масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 286 $[M+H]^+$.

[0534] К раствору (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-(пиридин-3-ил)бутанамида дигидрохлорида (650 мг, 1,72 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли (S)-5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновую кислоту (621 мг, 2,57 ммоль, 1,5 экв.), DEPBt (565 мг, 1,89 ммоль, 1,1 экв.) и NEt_3 (0,7 мл, 5,16 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь
35

перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ЕА (2 x 150 мл). Органические фазы отделяли, промывали водой (3 x 50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонок 120 г) с использованием градиента MeOH (от 40 до 50%) в DCM с получением трет-бутил(6S)-6-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (400 мг, 46%) в виде белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 509 [M+H]⁺.

[0535] К раствору трет-бутил(6S)-6-(((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (300 мг, 0,588 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли TFA (336 мг, 2,95 ммоль, 5,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида в форме соли TFA (250 мг, неочищенный) в виде масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 409 [M+H]⁺.

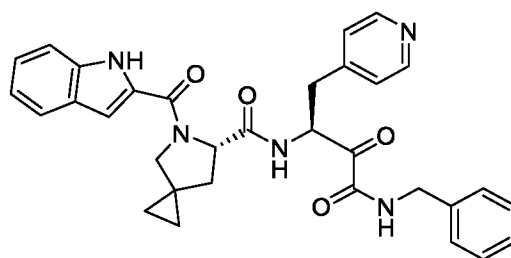
[0536] К раствору (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (240 мг, 0,588 ммоль, 1,0 экв., соль TFA) в DMF (5 мл) добавляли 1Н-индол-2-карбоновую кислоту (104 мг, 0,647 ммоль, 1,1 экв.), DEPBT (193 мг, 0,647 ммоль, 1,1 экв.) и NEt₃ (0,24 мл, 1,76 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин, оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонок 24 г) с использованием градиента MeOH (от 40 до 50%) в DCM с получением (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (200 мг, 62%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 552 [M+H]⁺.

[0537] К раствору (6S)-N-((2S)-4-(бензиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (150 мг, 0,272 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли IBX (144 мг, 1,63 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонок 24 г) с использованием градиента MeOH (от 30 до 50%) в DCM и препаративной ВЭЖХ (колонок: X-BRIDGE-C18, 10 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 20% В до 75% В в течение 8 мин) с получением (S)-N-((S)-4-(бензиламино)-3,4-диоксо-1-(пиридин-3-ил)бутан-2-ил)-5-(1Н-индол-2-карбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоксамида (35 мг, 23%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, 364K, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,16 (с, 1H), 8,81–8,84 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,36 (т, 1H),

8,17 (с, 1H), 7,58–7,61 (т, 2H), 7,45 (д, 1H), 7,12–7,30 (м, 7H), 7,00–7,03 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,21–5,25 (м, 1H), 4,80 (д, 1H), 4,33 (дд, 2H), 3,79–3,80 (м, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 1,63–1,79 (дд, 1H), 0,61–0,50 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

5

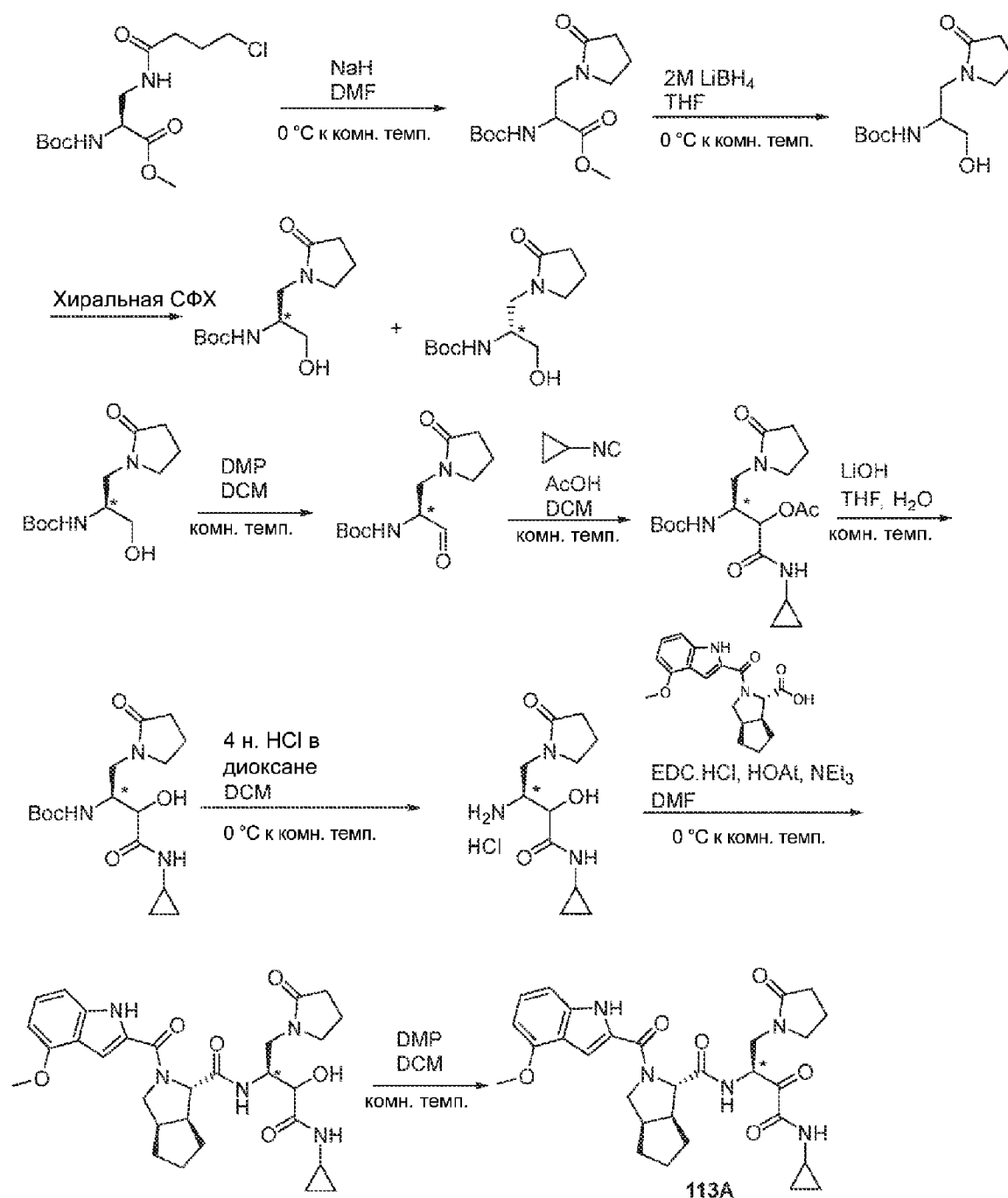
ПРИМЕР 113
СОЕДИНЕНИЕ 112



[0538] Соединение 112 получали аналогично описанному для соединения 111, используя (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-4-ил)пропановую кислоту вместо (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(пиридин-3-ил)пропановой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 114
СОЕДИНЕНИЕ 113А И СОЕДИНЕНИЕ 113В



[0539] Хиральный центр, отмеченный знаком *, задан ориентировочно.

- 5 [0527] К раствору метил (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(4-хлорбутанамидо)пропаноата (1,8 г, 5,59 ммоль, 1,0 экв., CAS [1629681-11-3]) в DMF (20 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли NaH (246 мг, 6,14 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь гасили добавлением AcOH (2 мл) и

воды. Смесь экстрагировали 10% MeOH в DCM (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноата (1,2 г, 75%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХМС (ИЭР, m/z): 287 [M+H]⁺.

[0528] К раствору метил-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропаноата (1,15 г, 4,02 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 2 М LiBH₄ в ТГФ (4,0 мл, 8,00 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь гасили добавлением холодной воды (20 мл). Смесь экстрагировали 10% MeOH в DCM (2 x 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 5 до 10%) в DCM с получением трет-бутил(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (750 мг, 72%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 259 [M+H]⁺.

[0529] Трет-бутил(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (700 мг) очищали препаративной СФХ с использованием следующих условий: колонка: Chiralpak IC, 3*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: изократический 30% В; температура колонки (°С): 30; противодавление (бар): 100; длина волны: 214 нм; растворители образца: IPA, ACN, DCM и ТГФ (33 мл); нанесение/впрыск: 39,5 мг/нанесение; количество прогонов: 20. После очистки получали трет-бутил(S*)-(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (280 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета (Chiralpak IC 4,6*250 мм, 5 мкм, 30 °С. Сорастворитель: IPA, выдерживание 15 мин при 25%; время удерж.: 5,56 мин) и трет-бутил(R*)-(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат (275 мг) в виде твердого вещества почти белого цвета (Chiralpak IC 4,6*250 мм, 5 мкм, 30 °С. Сорастворитель: IPA, выдерживание 15 мин при 25%; время удерж.: 9,16 мин).

[0530] К раствору трет-бутил(S*)-(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (270 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (532 мг, 1,26 ммоль, 1,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Добавляли AcOH (0,18 мл, 3,14 ммоль, 3,0 экв.) и изоцианоциклопропан (105 мг, 1,57 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (20 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (3S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил ацетата (355 мг, 89%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 384 [M+H]⁺.

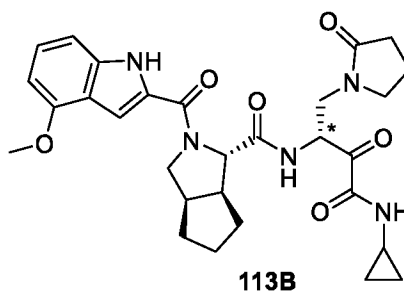
5 **[0531]** К раствору (3S*)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил ацетата (330 мг, 0,861 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (5 мл) и воды (5 мл) добавляли LiOH (41 мг, 1,72 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил((2S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил)карбамата (270 мг, 84%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 342 [M+H]⁺.

10 **[0532]** К перемешиваемому раствору трет-бутил((2S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил)карбамата (260 мг, 0,762 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,70 мл, 2,80 ммоль, 4,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3S*)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида гидрохлорида (165 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 242 [M+H]⁺.

15 **[0533]** К раствору (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (160 мг, 0,487 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли EDC·HCl (186 мг, 0,974 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (66 мг, 0,487 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,27 мл, 1,95 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин. Добавляли (3S*)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-(2-оксопирролидин-1-ил)бутанамида гидрохлорид (162 мг, 0,585 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3 x 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (140 мг, 52%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 552 [M+H]⁺.

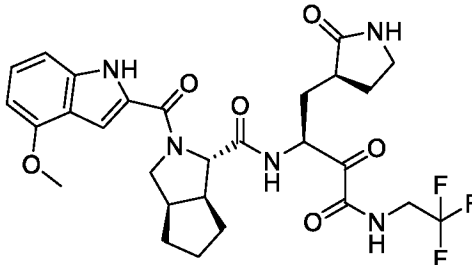
20 **[0534]** К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((2S*)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (130 мг, 0,235 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (150 мг, 0,353 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (20 мл) и промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (5 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. NaHCO₃ (5 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 5% В до 55% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S*)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-(2-оксопирролидин-1-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-

карбоксамида (50 мг, 39%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, 363 К, $\text{DMSO-}d_6$) δ м. д. 11,18 (с, 1H), 8,23–8,27 (м, 1H), 8,11 (уш. с, 1H), 7,03–7,11 (м, 2H), 6,88 (уш. с, 1H), 6,49 (д, 1H), 5,13–5,16 (м, 1H), 4,58–4,61 (м, 1H), 4,01–4,09 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,70–3,74 (м, 1H), 3,54–3,57 (м, 2H), 3,31–3,34 (м, 2H), 2,64–2,72 (м, 3H), 2,08–2,12 (м, 2H), 1,70–1,92 (м, 5H), 1,48–1,59 (м, 3H), 0,59–0,65 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



[0548] Соединение 113В получали аналогично описанному для соединения 113А, используя трет-бутил(R*)-(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамат вместо трет-бутил(S*)-(1-гидрокси-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропан-2-ил)карбамата. ЖХМС (ИЭР, m/z): 550 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

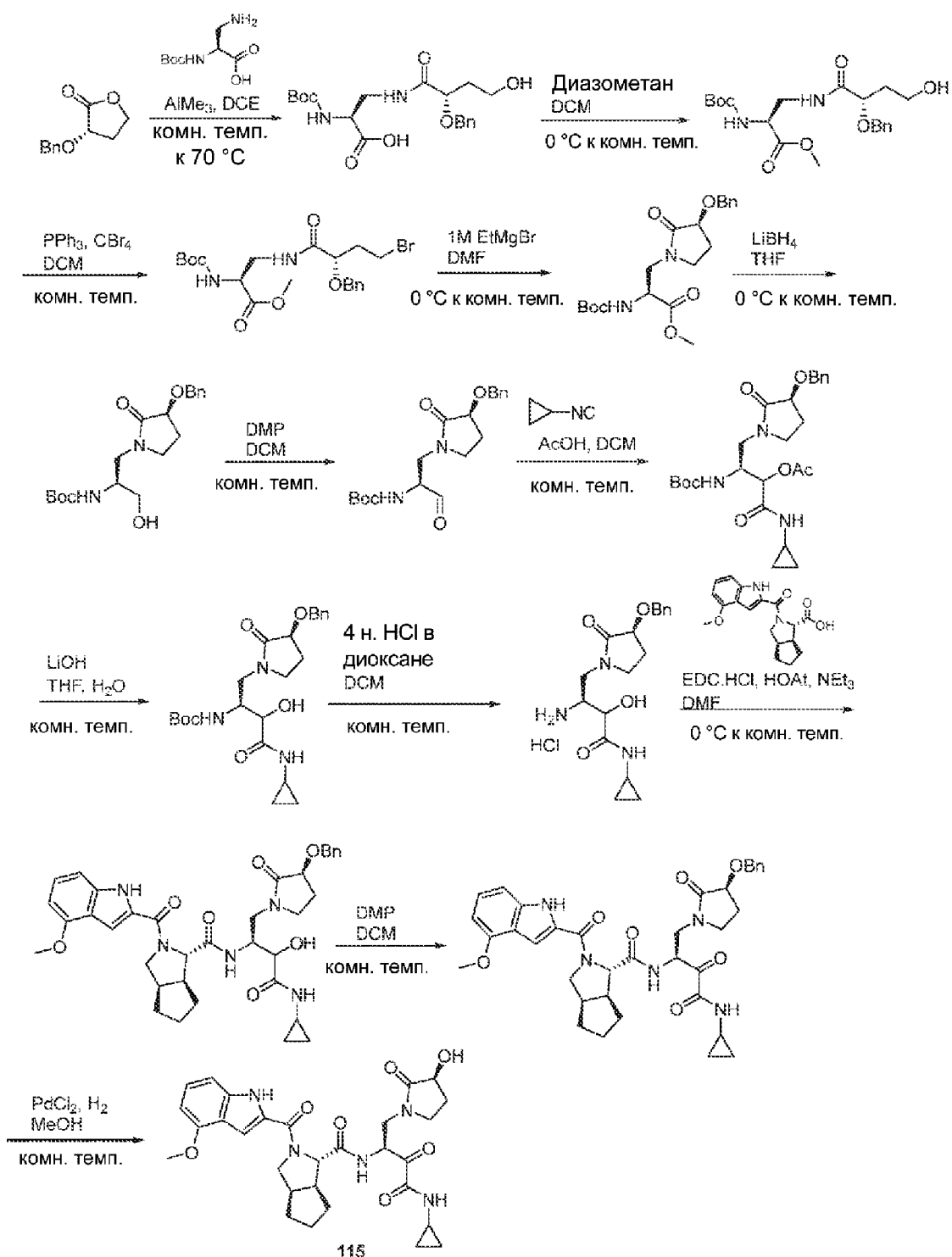
ПРИМЕР 115
СОЕДИНЕНИЕ 114



[0549] Соединение 121 получали аналогично описанному для соединения 16, используя (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бутанамида гидрохлорид вместо (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида. ЖХМС (ИЭР, m/z): 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0550] (3S)-3-Амино-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2,2,2-трифторэтил)бутанамид гидрохлорид получали аналогично описанному для промежуточного соединения 1, используя 1,1,1-трифтор-2-изоцианэтан вместо (изоцианомил)бензола.

ПРИМЕР 116
СОЕДИНЕНИЕ 115



[0551] К раствору (S)-3-амино-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (11 г, 54,7 ммоль, 1,5 экв.) в DCE (50 мл) добавляли по каплям 2 М AlMe_3 в толуоле (36,4 мл, 72,8 ммоль, 2,0 экв.) и

смесь перемешивали при комн. темп. в течение 40 мин. Добавляли раствор (S)-3-(бензилокси)дигидрофуран-2(3H)-она (Liu et al., Org. Lett. (2012) 14(14):3648-3651) (7,0 г, 36,5 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (20 мл) и смесь нагревали при 70 °С в течение ночи. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь гасили добавлением 1 н. HCl до достижения pH ~ 5. Смесь фильтровали через целит. Твердые вещества промывали с помощью 10% MeOH в DCM (3 x 50 мл). Фазы фильтрата разделяли. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-гидроксипропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (7,0 г, 48%) в виде бледно-коричневой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 12,63 (д, 1H), 7,95 (уш. с, 1H), 7,16–7,35 (м, 5H), 7,06 (д, 1H), 4,54 (д, 1H), 4,47 (с, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,05–4,08 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,66–1,75 (м, 2H), 1,35 (с, 9H).

[0552] К раствору (S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-гидроксипропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропановой кислоты (7,0 г, 17,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (70 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 0,5 М диазометана в простом эфире (90 мл, 45,0 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением метил(S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-гидроксипропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (7,0 г, 97%) в виде бледно-желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ м. д. 8,00–8,05 (м, 1H), 7,36 (д, 1H), 7,26–7,32 (м, 5H), 4,53 (д, 1H), 4,48 (т, 1H), 4,34 (д, 1H), 4,14 (д, 2H), 3,83–3,87 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,41–3,49 (м, 3H), 1,66–1,75 (м, 2H), 1,36 (с, 9H).

[0553] К раствору метил(S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-гидроксипропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (7,0 г, 17,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (70 мл) добавляли порциями трифенилфосфин (6,7 г, 25,6 ммоль, 1,5 экв.) и CBr₄ (8,4 г, 25,6 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г) с использованием градиента EA (от 40 до 60%) в PE с получением метил(S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-бромпропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (6,5 г, 81%) в виде бледно-коричневой жидкости. ЖХМС (ИЭР, m/z): 473 [M+H]⁺.

[0554] К раствору метил(S)-3-((S)-2-(бензилокси)-4-бромпропанамидо)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (2,0 г, 4,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (20 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли по каплям 1M EtMgBr в ТГФ (8,5 мл, 8,50 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь гасили добавлением смеси лед : вода (20 мл). Смесь экстрагировали EA (2 x 20 мл). Органические фазы отделяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента EA (от 50 до 70%) в PE с получением метил(S)-3-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-2-((трет-

бутоксикарбонил)амино)пропаноата (1,3 г, 76%) в виде бледно-желтой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 337 $[M-tBu+2H]^+$.

5 [0555] К раствору метил(S)-3-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пропаноата (1,3 г, 3,32 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл), охлажденному до 0 °С, по каплям добавляли 2 M LiBH₄ в ТГФ (3,3 мл, 6,60 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. После охлаждения до 0 °С реакционную смесь гасили добавлением смеси лед : вода (20 мл) и экстрагировали ЕА (2 x 20 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил((S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (1,0 г, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 365 $[M+H]^+$.

15 [0556] К раствору трет-бутил((S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (1,0 г, 2,76 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,7 г, 4,14 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Добавляли AcOH (0,49 мл, 8,28 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропилизоцианид (0,37 мл, 5,54 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Смесь разбавляли ЕА (20 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (3S)-4-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксобутан-2-илацетата (1,0 г, 77%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 490 $[M+H]^+$.

25 [0557] К раствору (3S)-4-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксобутан-2-илацетата (1,0 г, 2,04 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) и воде (5 мл) добавляли LiOH (94 мг, 4,08 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали ЕА (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил((2S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)карбамата (700 мг, 74%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448 $[M+H]^+$.

30 [0558] К раствору трет-бутил((2S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)карбамата (700 мг, 1,56 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (1,56 мл, 6,26 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-4-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-N-циклопропил-2-

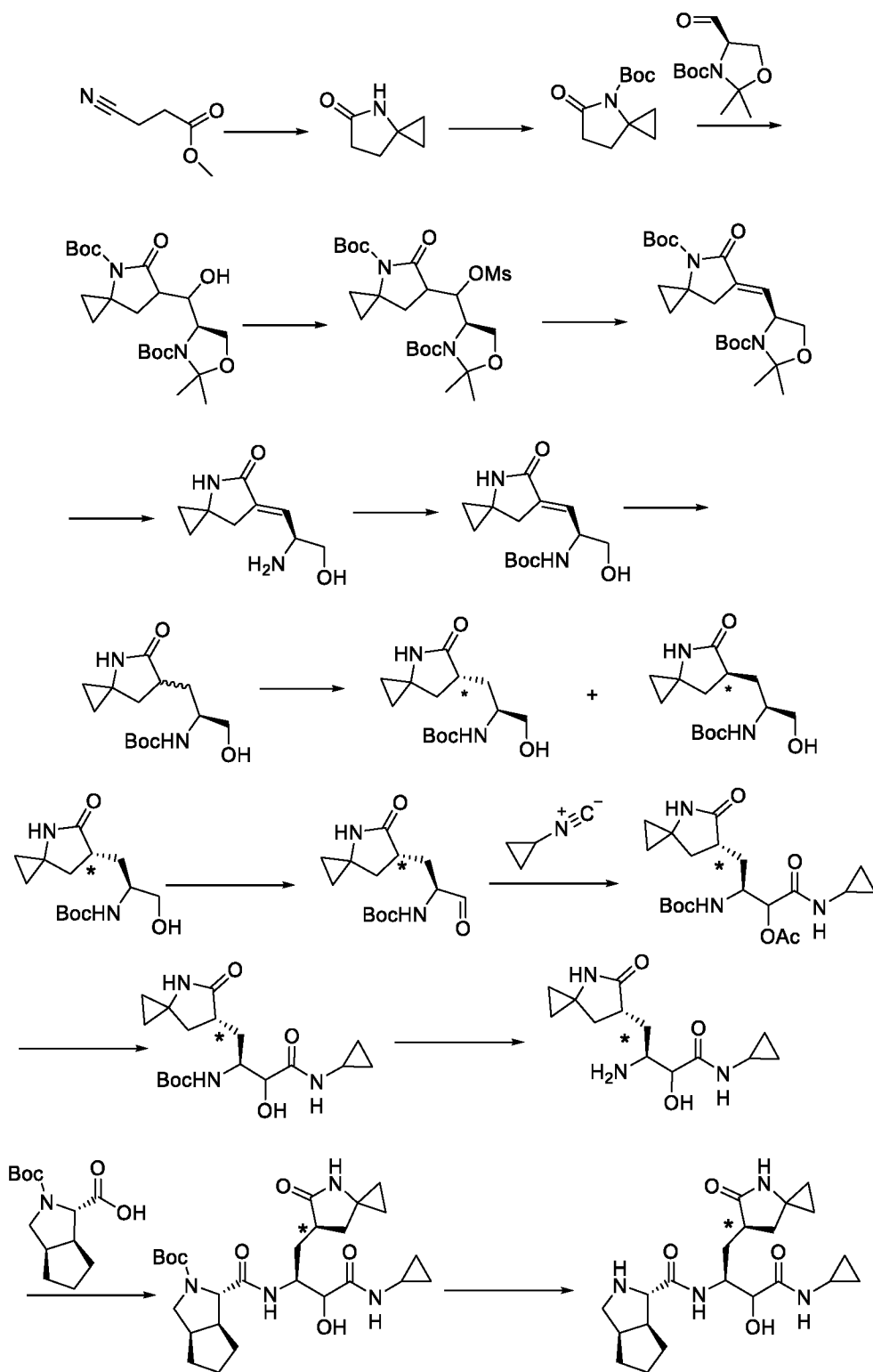
гидроксипутанамида гидрохлорида (500 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 348 $[M+H]^+$.

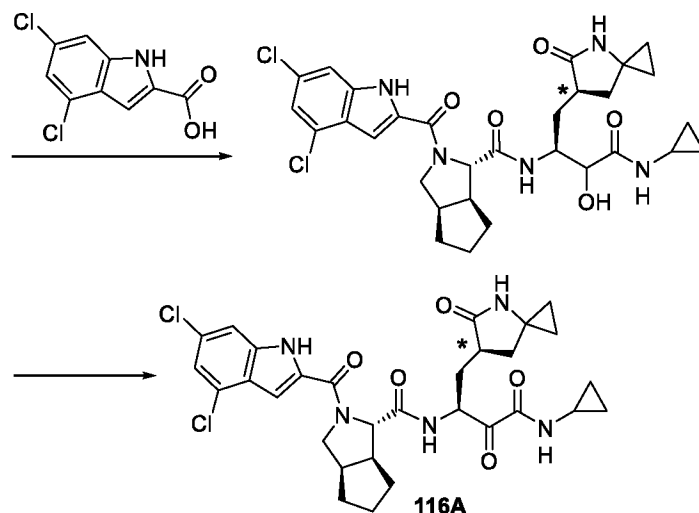
5 **[0559]** К раствору (3S)-3-амино-4-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-N-циклопропил-2-гидроксипутанамида гидрохлорида (300 мг, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (309 мг, 0,944 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли EDC·HCl (300 мг, 1,57 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (107 мг, 0,787 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,33 мл, 2,36 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EA (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (300 мг, 58%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 658 $[M+H]^+$.

15 **[0560]** К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (200 мг, 0,304 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли перидинан Десса-Мартина (193 мг, 0,456 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Смесь промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (5 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (2 x 5 мл), насыщ. NaHCO₃ (3 x 5 мл), соевым раствором (3 x 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (180 мг, 90%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 656 $[M+H]^+$.

25 **[0535]** К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-((S)-3-(бензилокси)-2-оксопирролидин-1-ил)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (150 мг, 0,133 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли PdCl₂ (61 мг, 0,343 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-(циклопропиламино)-1-((S)-3-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-3,4-диоксобутан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (100 мг, 77%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 117
СОЕДИНЕНИЯ 116А И 116В





[0536] Абсолютная конфигурация хирального центра, отмеченная знаком *, задана ориентировочно.

[0537] К раствору метил-3-цианопропаноата (10 г, 88,4 ммоль, 1,0 экв.) в Et₂O (100 мл) добавляли Ti(OⁱPr)₄ (5,03 г, 17,7 ммоль, 0,2 экв.). Затем по каплям добавляли EtMgBr (194 мл, 1 М в ТГФ, 194 ммоль, 2,2 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью PE : MeOH (12 : 1) с получением 4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (8,5 г, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 112 [M+H]⁺.

[0538] В круглодонную колбу объемом 250 мл помещали 4-азаспиро[2.4]гептан-5-он (8,5 г, 76,5 ммоль, 1,0 экв.), DCM (100 мл), ди-трет-бутилдикарбонат (26,7 г, 122 ммоль, 1,6 экв.), триэтиламин (0,77 г, 7,65 ммоль, 0,1 экв.) и DMAP (0,93 г, 7,65 ммоль, 0,1 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 40 °C и реакцию гасили водой (70 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (1 : 12) с получением трет-бутил-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилата (11 г, 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 212 [M+H]⁺.

[0539] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилат (11 г, 52,1 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (150 мл). Раствор охлаждали до -78 °C и добавляли LiHMDS (62,5 мл, 1 М в ТГФ, 62,5 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °C и добавляли раствор трет-бутил(4R)-4-формил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата (17,9 г, 78,1 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (50 мл) в атмосфере Ar. Перемешивание продолжали при -78 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором хлорида аммония (100 мл). Раствор экстрагировали EA (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (200 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 8) с получением трет-бутил(4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)(гидроксид)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (19,7 г, 69%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 441 [M+H]⁺.

[0540] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил(4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)(гидроксид)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат (19,7 г, 44,7 ммоль, 1,0 экв.), DCM (250 мл), триэтиламин (27,2 г, 268 ммоль, 6,0 экв.) и MsCl (20,5 г, 179 ммоль, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали DCM (4 x 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)((метилсульфонид)окси)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (22 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 519 [M+H]⁺.

[0541] В круглодонную колбу объемом 500 мл помещали трет-бутил(4R)-4-((4-(трет-бутоксикарбонил)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)((метилсульфонид)окси)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилат (22 г, 42,4 ммоль, 1,0 экв.), DCM (200 мл) и DBU (14,2 г, 93,3 ммоль, 2,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (80 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 12) с получением трет-бутил-6-{[(4S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-отсазолидин-4-ил]метилден}-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилата (11,3 г, 57%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 423 [M+H]⁺.

[0542] Во флакон объемом 250 мл помещали трет-бутил-6-{[(4S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-2,2-диметил-1,3-отсазолидин-4-ил]метилден}-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-4-карбоксилат (11,3 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.), 4-метилбензолсульфоновую кислоту (5,53 г, 32,1 ммоль, 1,2 экв.) и MeOH (120 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением 6-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропилиден]-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (5,8 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 183 [M+H]⁺.

[0543] К раствору 6-[(2S)-2-амино-3-гидроксипропилидена]-4-азаспиро[2.4]гептан-5-она (5,8 г, 31,829 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (90 мл) добавляли триэтиламин (25,8 г, 255 ммоль, 8,0 экв.) и ди-трет-бутилдикарбонат (20,8 г, 95,5 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали смесью CCl₄ : изопропиловый спирт = 3 : 1 (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 25) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(6E)-5-оксо-4-

азаспиро[2.4]гептан-6-илиден]пропан-2-ил]карбамата (3,9 г, 39%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 283 $[M+H]^+$.

5 **[0544]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-{5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-илиден]пропан-2-ил]карбамата (3,9 г, 13,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (30 мл) и MeOH (90 мл) добавляли $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (23 г, 96,7 ммоль, 7,0 экв.). Добавляли частями $NaBH_4$ (11 г, 290 ммоль, 21,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали смесью $CDCl_3$: изопропиловый спирт = 3 : 1 (3 x 60 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке C18 со смесью MeCN : H_2O (4 : 1) с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-{5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}пропан-2-ил]карбамата (1,7 г, 39%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 285 $[M+H]^+$.

10 **[0545]** Трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-{5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил}пропан-2-ил]карбамат (1,7 г) очищали СФХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: NB-Lux 5um i-Cellulose-5, 2,12 * 25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO_2 , подвижная фаза В: MeOH(0,1% 2 М NH_3 -MeOH); скорость потока: 100 мл/мин; градиент: изократический 25% В; температура колонки (°С): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж.1 (мин): 3,37; время удерж.2 (мин): 4,02; растворитель образца: MeOH--препаративный; объем введенной пробы: 1 мл; количество прогонов: 40. В результате очистки получали 590 мг элюируемого первым трет-бутил((S)-1-гидрокси-3-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета и 20 640 мг элюируемого последним трет-бутил((S)-1-гидрокси-3-((S*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета.

25 **[0546]** К раствору трет-бутил((S)-1-гидрокси-3-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата (540 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли IBX (1,6 г, 5,7 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (4 мл). Раствор экстрагировали смесью $CDCl_3$: изопропиловый спирт = 3 : 1 (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]пропан-2-ил]карбамата (480 мг, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 283 $[M+H]^+$.

30 **[0547]** К раствору трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]пропан-2-ил]карбамата (540 мг, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли изоцианоцилопропан (257 мг, 3,83 ммоль, 2,0 экв.) и AcOH (345 мг, 5,74 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-илацетата (440 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 410 $[M+H]^+$.

35 **[0548]** К раствору (3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-илацетата (440 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл)

добавляли LiOH (129 мг, 5,38 ммоль, 5,0 экв.) в H₂O (6 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили соляной кислотой (4 мл, 2 моль/л). Раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью MeOH : DCM (1 : 18) с получением трет-бутил-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-
5 ((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-ил)карбамата (320 мг, 73%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 368 [M+H]⁺.

[0549] Раствор трет-бутил-N-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]пропан-2-ил]карбамата (300 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (6 мл, 4
10 моль/л в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]бутанамида (220 мг, сырой) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 268 [M+H]⁺.

[0550] К раствору (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]бутанамида (200 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли (1S,3aR,6aS)-
15 2-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту (287 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.), 1-метилимидазол (307 мг, 3,74 ммоль, 5,0 экв.) и N,N,N,N-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (315 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали
20 соевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (16 : 1) с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-
ил)карбамоил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (320 мг, 72%) в виде твердого
25 вещества коричнево-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 505 [M+H]⁺.

[0551] К раствору трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-1-(циклопропилкарбамоил)-1-гидрокси-3-
[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]пропан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-
2-карбоксилата (160 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали
при комн. темп. в течение 1 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-
30 [(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-илформамидо]-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(6R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил]бутанамида (130 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 405 [M+H]⁺.

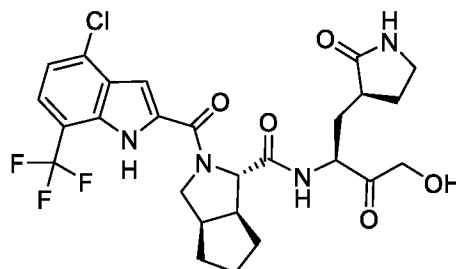
[0552] К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (81,3 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уруния гексафторфосфат
35 (134 мг, 0,35 ммоль, 1,1 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (291 мг, 2,25 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (3S)-3-[(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-илформамидо]-N-циклопропил-2-гидрокси-4-[(6R*)-5-оксо-4-

азаспиро[2.4]гептан-6-ил]бутанамид (130 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (12 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (140 мг, 63%) в виде твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 616 [M+H]⁺.

[0553] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (130 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли IBX (177 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи и реакцию гасили раствором бикарбоната натрия (2 мл). Раствор экстрагировали ЕА (3 x 8 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ со смесью MeOH : DCM (1 : 12) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((R*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (30,8 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 614 [M+H]⁺.

[0554] Соединение 117B ((1S,3aR,6aS)-N-((4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)бутан-2-ил)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида; ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 614 [M+H]⁺) получали с использованием процедуры, аналогичной описанной для получения 117A с использованием трет-бутил((S)-1-гидрокси-3-((S*)-5-оксо-4-азаспиро[2.4]гептан-6-ил)пропан-2-ил)карбамата.

ПРИМЕР 118 СОЕДИНЕНИЕ 117



[0555] К смеси метоксида натрия (6,91 г, 38,4 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) и MeOH (15 мл) добавляли раствор 2-хлор-5-(трифторметил)бензальдегида (2,00 г, 9,59 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (4,95 г, 38,4 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (15 мл) при -10 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °C, а затем реакционную смесь гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием

EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (30 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (3 г) и суспензию загружали на хроматографическую колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EtOAc : PE (0% ~ 10% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% EtOAc : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (1,03 г, 33%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 8,46–8,50 (м, 1H), 7,47–7,59 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 3,98 (с, 3H).

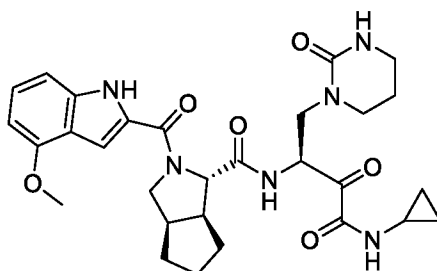
[0556] Смесь метил(2Z)-2-азидо-3-[2-хлор-5-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (1,00 г, 3,27 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при 120 °C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на хроматографическую колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью EtOAc : PE (0% ~ 10% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 4% – 5% EtOAc : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (390 мг, 41%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 9,26 (уш., 1H), 7,48–7,57 (м, 1H), 7,39–7,43 (м, 1H), 7,23–7,28 (м, 1H), 4,01 (с, 3H).

[0557] К смеси метил-4-хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (390 мг, 1,41 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл)/вода (2 мл) добавляли гидроксид лития (168, 7,03 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. pH доводили до 6 соляной кислотой (2 М). 4-Хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (300 мг, 80%) получали путем фильтрации в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,50 (уш., 1H), 12,43 (с, 1H), 7,60–7,68 (м, 1H), 7,32–7,40 (м, 1H), 7,23–7,28 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 262 [M-H]⁺.

[0558] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), 4-хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (75,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (183 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18, 20 x 250 мм, 5 мкм, 12 нм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 58% В в течение 10 мин, 58% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 7,48 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксоамида (21,9 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 569 $[M+H]^+$.

10 ПРИМЕР 119
СОЕДИНЕНИЕ 118



Соединение 118 получали аналогично описанному для соединения 16, используя (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутанамида гидрохлорида вместо (3S)-3-амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида. ЖХМС (ИЭР, m/z): 565 $[M+H]^+$.

(3S)-3-Амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутанамида гидрохлорид: к холодному раствору трет-бутил(S)-(3-амино-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (Eiden et al., J. Org. Chem. (2017) 82(15):7806-7819) (750 мг, 3,03 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (15 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли Et₃N (0,42 мл, 3,03 ммоль, 1/0 экв.) и 1-хлор-3-изоцианатопропан (0,37 мл, 3,63 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-(12-хлор-3-метил-4,8-диоксо-2-окса-3,7,9-триазадодекан-5-ил)карбамата (900 мг, 81%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 367 $[M+H]^+$.

К раствору трет-бутил(S)-(12-хлор-3-метил-4,8-диоксо-2-окса-3,7,9-триазадодекан-5-ил)карбамата (600 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMF (6 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1,07 г, 3,27 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь нагревали при 100 °С под микроволновым облучением в течение 2 ч. После охлаждения до комн. темп. реакцию смесь разбавляли холодной водой (20 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3 x 30 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием 4% MeOH в DCM в качестве элюента с получением трет-бутил(S)-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пропан-2-ил)карбамата (350 мг, 64%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 331 $[M+H]^+$.

К раствору трет-бутил(S)-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пропан-2-ил)карбамата (350 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл), охлажденному до -78 °С, добавляли 1 М DIBAL в гексане (2,65 мл, 2,65 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 5 ч. Реакцию гасили добавлением MeOH (2,6 мл) при -78 °С и смеси давали нагреться до комн. темп.

5 Добавляли 5% MeOH в DCM (30 мл) и нерастворимый материал фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-(1-оксо-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, неочищенный) в виде бесцветной камеди.

К раствору трет-бутил(S)-(1-оксо-3-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли AcOH (0,19 мл, 3,31 ммоль, 3,2 экв.) и изоцианоциклопропан (111 мг, 1,65 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 18 ч. Смесь разбавляли DCM (100 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (20 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 4 до 6%) в DCM с получением (3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутан-2-илацетата в виде полутвердого вещества почти белого цвета (290 мг, 57% за две стадии). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 399 [M+H]⁺.

10

15

К раствору (3S)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-1-(циклопропиламино)-1-оксо-4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутан-2-илацетата (290 мг, 0,728 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли LiOH (35 мг, 1,45 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 5 до 6%) в DCM с получением трет-бутил((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутан-2-ил)карбамата (240 мг, 92%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 357 [M+H]⁺.

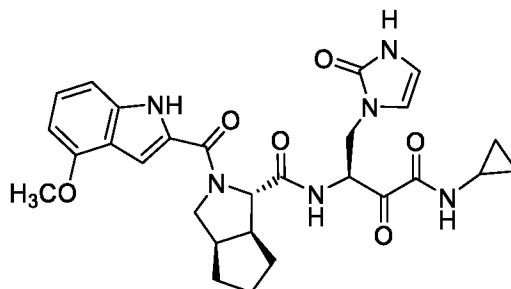
20

25

К раствору трет-бутил((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутан-2-ил)карбамата (290 мг, 0,814 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,830 мл, 3,25 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 4 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-(2-оксотетрагидропиримидин-1(2H)-ил)бутанамида гидрохлорида (220 мг, 92%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 257 [M+H]⁺.

30

ПРИМЕР 120
СОЕДИНЕНИЕ 119



Соединение 119 получали аналогично описанному для соединения 100, используя (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид вместо соединения 14А и изоцианоциклопропан вместо 1-изоциано-2-метоксизтана. ЖХМС (ИЭР, m/z): 549 $[M+H]^+$.

(1S,3aR,6aS)-2-(4-Метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид: к раствору N-альфа-Фтос-L-2,3-диаминопропионовой кислоты (5,0 г, 15,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли тионилхлорид (1,1 мл, 23,0 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-аминопропаноата гидрохлорида (5,1 г, 98%). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 341 $[M+H]^+$.

К раствору метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-аминопропаноата гидрохлорида (2,5 г, 6,63 ммоль, 1,0 экв.) в ACN (25 мл) добавляли NEt₃ (1,5 мл, 11,0 ммоль, 1,7 экв.) и 1,1-диэтокси-2-изоцианатан (1,4 г, 8,82 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 30 мин и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 2%) в DCM с получением метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-(2,2-диэтоксиэтил)уреидо)пропаноата (1,6 г, 48%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 500 $[M+H]^+$.

Раствор метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(3-(2,2-диэтоксиэтил)уреидо)пропаноата (1,6 г, 3,93 ммоль, 1,0 экв.) в муравьиной кислоте (16 мл) нагревали при 80 °С в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщ. NaHCO₃ (20 мл) и DCM (50 мл). Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали DCM (2 x 50 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 3 до 5%) в DCM с получением метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропаноата (960 мг, 74%) в виде белой пены. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 408 $[M+H]^+$.

К раствору метил(S)-2-(((9H-флуорен-9-ил)метокси)карбонил)амино)-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)пропаноата (1,0 г, 2,45 ммоль, 1,0 экв.) и N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (358

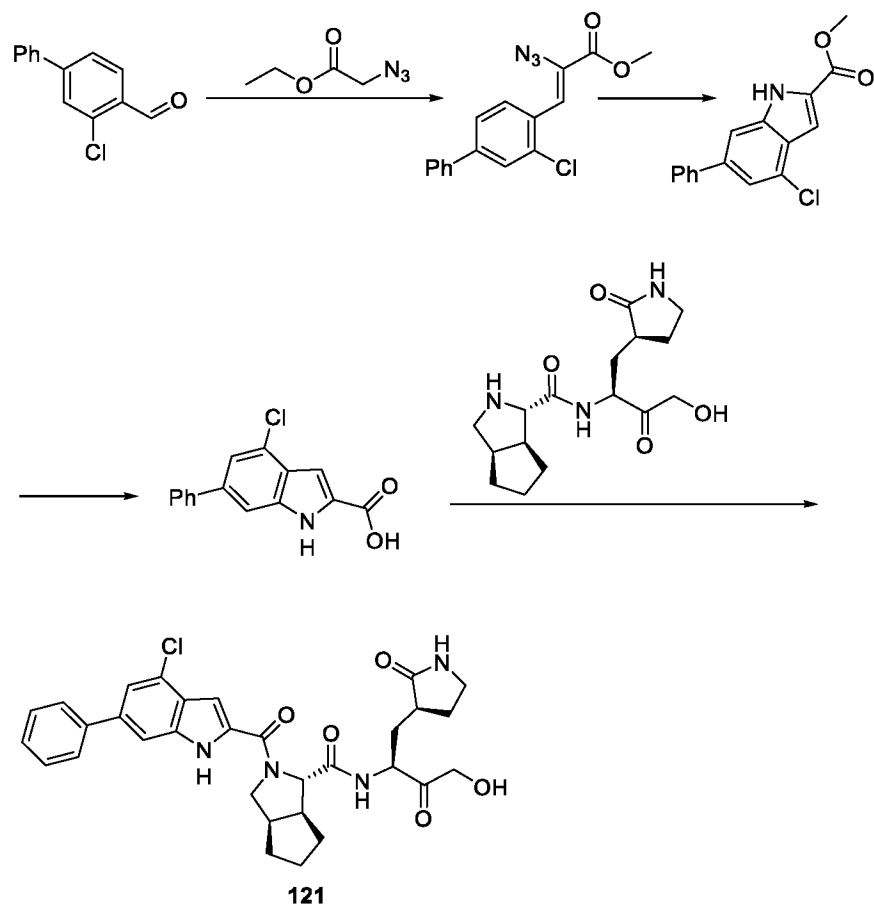
мг, 3,68 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 2 М iPrMgCl в ТГФ (12,3 мл, 24,5 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением насыщ. раствора NH₄Cl (20 мл) и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением ((9Н-флуорен-9-ил)метил(S)-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (600 мг, 60%) в виде белой пены. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 437 [M+H]⁺.

[xxx] К раствору ((9Н-флуорен-9-ил)метил(S)-(1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)карбамата (600 мг, 1,37 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли диэтиламин (3,0 мл, 29,0 ммоль, 21 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ACN (10 мл) и промывали гексаном (3 x 10 мл). Фазу ацетонитрила концентрировали при пониженном давлении с количественным получением (S)-2-амино-N-метокси-N-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропанамида в виде бледно-желтой жидкости. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 215 [M+H]⁺.

[xxx] К раствору (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (460 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) и (S)-2-амино-N-метокси-N-метил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропанамида (300 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли EDC•HCl (535 мг, 2,80 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (190 мг, 1,40 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (0,400 мл, 2,80 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали EA (3 x 25 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 24 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (600 мг, 61%) в виде грязно-белой пены. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 525 [M+H]⁺.

К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((S)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (600 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному до -78 °С, добавляли 1 М DIBAL в гексане (3,43 мл, 3,43 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -78 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления метанола при -78 °С и смесь оставляли нагреваться до комн. темп. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-N-((S)-1-оксо-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазол-1-ил)пропан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (610 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 466 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 121
СОЕДИНЕНИЕ 120



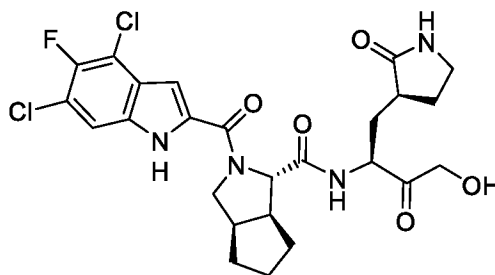
[0559] В вials объемом 100 мл помещали метоксид натрия (399 мг, 7,38 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (6 мл). Добавляли 3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-карбальдегид (400 мг, 1,85 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (954 мг, 7,38 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (6 мл) при -10 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -10 °C и затем нагревали до комн. темп. в течение 1,5 ч. В смесь добавляли ледяную воду (15 мл) и полученный раствор экстрагировали EA (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью EA : PE (1 : 13) с получением метил-2-азидо-3-{3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил}проп-2-еноата (210 мг, 33%) в виде грязно-белого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,31–8,33 (м, 1H), 7,95–7,97 (м, 1H), 7,81–7,88 (м, 3H), 7,40–7,56 (м, 3H), 7,18 (с, 1H), 3,99 (с, 3H).

[0560] В вials объемом 50 мл помещали метил-2-азидо-3-{3-хлор-[1,1'-бифенил]-4-ил}проп-2-еноат (210 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) и ксилол (6 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 120 °C. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-хлор-6-фенил-1H-индол-2-карбоксилата (180 мг, 94%) в виде грязно-белого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 284 [M-Н].

[0561] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-4-хлор-6-фенил-1H-индол-2-карбоксилат (192 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (3 мл), NaOH (80,6 мг, 2,02 ммоль, 3,0 экв.) и H₂O (3 мл). Смесь перемешивали при 40 °С в течение 1 ч. Добавляли воду (2 мл) и полученную смесь промывали EA (3 x 10 мл). Значение pH водной фазы доводили до 4 уксусной кислотой. Раствор экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-фенил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (120 мг, 56%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 270 [M-H]⁻.

[0562] К раствору 4-хлор-6-фенил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (84,7 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (129 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (220 мг, 1,7 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (91,6 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% В до 49% В в течение 10 мин, 49% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 9,1; с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-6-фенил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксиамида (53 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 577 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 122
СОЕДИНЕНИЕ 121



[0563] К раствору метанолат натрия (7,46 г, 20,7 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (10 мл) добавляли раствор 2,4-дихлор-3-фторбензальдегида (2,00 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (5,35 г, 41,4 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при к -10 °С и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5

г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 12 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% ~ 10%) с получением 2-азидо-3-(2,4-дихлор-3-фторфенил)акрилата (1,10 г, 36%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,05–8,09 (м, 1H), 7,66–7,70 (м, 1H), 7,01 (с, 1H), 3,80 (с, 3H).

[0564] Раствор метил(Z)-2-азидо-3-(2,4-дихлор-3-фторфенил)акрилата (1,1 г, 3,79 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °С. Смесью концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл), превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5 г) и суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% ~ 20% в течение мин). Собранные фракции: Фракции при 6% – 7% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (750 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,55 (с, 1H), 7,55–7,57 (м, 1H), 7,15–7,16 (м, 1H), 3,91 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 260 [M-H]⁺.

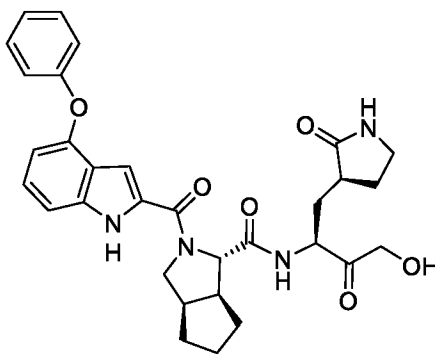
[0565] К смеси метил-4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (400 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли гидроксид натрия (305 мг, 7,63 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды). Смесью перемешивали при 50 °С в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. рН доводили до 3 при помощи HCl (2 M). Смесью экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (240 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,47 (уш., 1H), 12,38 (с, 1H), 7,54–7,56 (м, 1H), 7,09–7,10 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 246 [M-H]⁺.

[0566] К смеси 4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (86,9 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (105 мг, 0,292 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (133 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (113 мг, 0,876 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесью перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Смесью экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонка: X Select CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,7, 6 (мин)) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-

мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °С и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,2, 5,7 (мин);) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-5-фтор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (30,1 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 553 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 124 СОЕДИНЕНИЕ 123



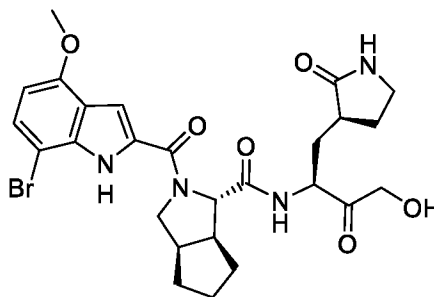
[0571] К раствору метоксида натрия (3,63 г, 20,2 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли смесь 2-феноксibenзальдегида (1 г, 5,05 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетата (2,61 г, 20,2 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °С. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и затем экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (4 : 96) с получением метил-2-азидо-3-(2-феноксифенил)проп-2-еноата (980 мг, 66%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21–8,40 (м, 1H), 7,31–7,51 (м, 3H), 7,10–7,30 (м, 3H), 6,95–7,08 (м, 2H), 6,83–6,93 (м, 1H), 3,82 (с, 3H).

[0572] Раствор метил(2-азидо-3-(2-феноксифенил)проп-2-еноата (900 мг, 3,05 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение ночи при 120 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (4 : 96) с получением метил-4-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (555 мг, 68%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,16 (с, 1H), 7,34–7,45 (м, 2H), 7,21–7,30 (м, 2H), 7,11–7,18 (м, 1H), 6,99–7,08 (м, 2H), 6,79–6,88 (м, 1H), 6,59–6,68 (м, 1H), 3,84 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 268 [M+H]⁺.

[0573] К раствору метил-4-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,12 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли гидроксид лития (134 мг, 5,61 ммоль, 5,0 экв., в 3 мл воды). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С и затем подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фенокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенная). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,02 (с, 1H), 11,98 (с, 1H), 7,35–7,44 (м, 2H), 7,11–7,27 (м, 3H), 6,99–7,08 (м, 2H), 6,73–6,88 (м, 1H), 6,57–6,66 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 254 [M+H]⁺.

[0574] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-фенокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (79,0 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С и затем перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (1 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 43% В до 53% В в течение 10 мин, 53% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 6,8) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(4-фенокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (61,1 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-d₆) δ 11,46 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,00–7,40 (м, 8H), 6,71 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,35–4,65 (м, 2H), 4,10–4,27 (м, 2H), 3,90–4,09 (м, 1H), 3,70–3,89 (м, 1H), 3,54–3,70 (м, 1H), 2,81–3,23 (м, 2H), 2,55–2,80 (м, 2H), 1,21–2,40 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 559 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 125 СОЕДИНЕНИЕ 124



[0575] К смеси метоксида натрия (6,70 г, 37,2 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 5-бром-2-метоксибензальдегида (2,00 г, 9,30 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (4,80 г, 37,2 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (15 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °С и

реакцию гасили ледяной водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (40 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (3 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EtOAc : PE (от 0% ~ 15% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 8% – 9% EtOAc : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-(5-бром-2-метоксифенил)проп-2-еноата (800 мг, 25%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 8,34–8,36 (м, 1H), 7,39–7,45 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,74–6,81 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

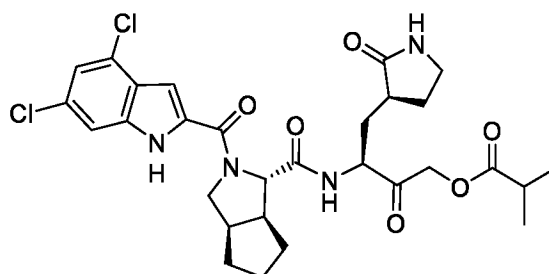
[0576] Смесь метил(2Z)-2-азидо-3-(5-бром-2-метоксифенил)проп-2-еноата (800 мг, 2,56 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 1 ч при 120 °C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью EtOAc : PE (от 0% ~ 30% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 18% – 20% EtOAc : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-7-бром-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (550 мг, 64%) в виде белого твердого вещества.

[0577] К смеси метил-7-бром-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,06 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл)/воде (2 мл) добавляли гидроксид лития (127 мг, 5,28 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ, а затем pH доводили до 6 соляной кислотой (2 М). 7-Бром-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (190 мг, 64%) получали путем фильтрации в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,09 (уш., 1H), 11,69 (с, 1H), 7,35–7,42 (м, 1H), 7,13–7,18 (м, 1H), 6,51–6,58 (м, 1H), 3,89 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 268 [M-H]⁺.

[0578] К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), 7-бром-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (77,0 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (183 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

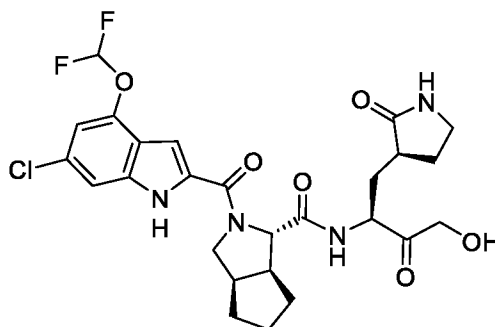
неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xselect CSH F-Phenyl OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 44% В в течение 10 мин, 44% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 8,97 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(7-бром-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (45,2 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 10,68 (с, 1H), 8,25–8,50 (м, 1H), 7,22–7,45 (м, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,41–6,66 (м, 1H), 4,38–4,90 (м, 3H), 4,10–4,30 (м, 2H), 3,75–4,09 (м, 4H), 3,60–3,74 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 2H), 2,55–2,80 (м, 2H), 2,20–2,38 (м, 1H), 1,45–2,05 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 575 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 126 СОЕДИНЕНИЕ 125



[0579] К смеси изомасляной кислоты (7,00 мг, 0,073 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (0,5 мл) добавляли дициклогексилкарбодиимид (41,0 мг, 0,195 ммоль, 3,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (35,0 мг, 0,065 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амин (2,00 мг, 0,014 ммоль, 0,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 x 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 45% В до 64% В в течение 10 мин, 64% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 9,3 мин) с получением (3S)-3-[[[(1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо]-2-оксо-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутил-2-метилпропаноата (10,0 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,80 (с, 1H), 8,56 (уш., 1H), 7,45 (с, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,92 (уш., 1H), 4,70–5,02 (м, 2H), 4,30–4,69 (м, 2H), 3,90–4,29 (м, 1H), 3,60–3,89 (м, 1H), 3,05–3,28 (м, 2H), 2,50–2,90 (м, 3H), 2,20–2,40 (м, 1H), 1,40–2,08 (м, 10H), 1,12 (д, *J* = 6,4 Гц, 6H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 605 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 127
СОЕДИНЕНИЕ 126



[0580] К раствору метоксида натрия (1,05 г, 5,81 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (3 мл) добавляли смесь 4-хлор-2-(дифторметокси)бензальдегида (300 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (750 мг, 5,81 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (5 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °С, реакционную смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: EtOAc : PE = 1 : 15; R_f = 0,5) с получением метил-2-азидо-3-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]проп-2-еноата (247 мг, 53%).

[0581] Раствор метил-2-азидо-3-[4-хлор-2-(дифторметокси)фенил]проп-2-еноата (245 мг, 0,807 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: EtOAc : PE = 1 : 12; R_f = 0,5) с получением метил-6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата (130 мг, 58%). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 274 [M-H]⁻.

[0582] К раствору метил-6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоксилата (120 мг, 0,435 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли гидроксид лития (52,1 мг, 2,18 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (113 мг, неочищенная). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 260 [M-H]⁻.

[0583] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидроксипропан-2-ил]-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (81,6 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Прер C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 45% В в течение 10 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 6,4) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбонил]-N-

5 [(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (24,7 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

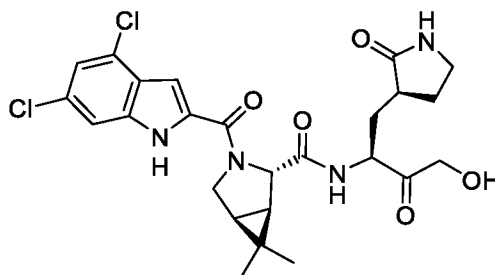
[0584] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (81,6 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением

10 неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Прер C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 45% В в течение 10 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 6,4) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[6-хлор-4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбонил]-N-

15 [(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (24,7 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 567 [M+H]⁺.

20

ПРИМЕР 128
СОЕДИНЕНИЕ 127



[0585] К раствору (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-(бензилокси)-3-оксобутил]пирролидин-2-она гидрохлорида (350 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.), (1R,2S,5S)-3-(трет-бутоксикарбонил)-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты (314 мг, 1,23 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (510 мг, 1,34 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (433 мг, 3,35 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,

25

30

фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (от 0% ~ 10% в течение 40 мин). Собранные фракции: Фракции при 3%–4% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (360 мг, 56%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 514 $[M+H]^+$.

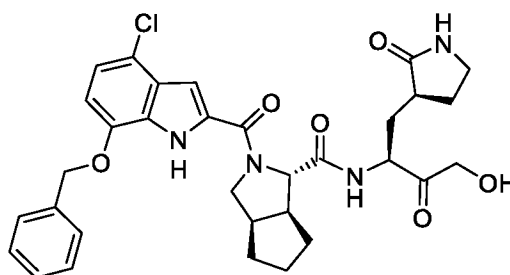
[0586] К перемешиваемой смеси трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-(бензилокси)-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (400 мг, 0,779 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (200 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 дней при комн. темп. в атмосфере водорода и затем фильтровали. Остаток промывали EtOH (3 x 30 мл) и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (от 0% ~ 10% в течение 90 мин). Собранные фракции: Фракции при 5% – 6% метанол : дихлорметан выбирали в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (160 мг, 46%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 424 $[M+H]^+$.

[0587] К перемешиваемой смеси трет-бутил(1R,2S,5S)-2-{[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (160 мг, 0,378 ммоль, 1,0 экв.) и DCM (0,5 мл) добавляли соляную кислоту (2 мл, 2 М в Et₂O). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (150 мг, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 324 $[M+H]^+$.

[0588] К перемешиваемой смеси 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (105 мг, 0,459 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (190 мг, 0,500 ммоль, 1,2 экв.) и (1R,2S,5S)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида гидрохлорида (150 мг, 0,417 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (269 мг, 2,09 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл).

Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (5 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью метанол : дихлорметан (от 0% ~ 10% в течение мин). Собранные фракции при 5% – 6% метанол : дихлорметан были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (80 мг) очищали препаративной ахиральной СФХ в следующих условиях (колонка: GreenSer Basic, 3*15 см, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: IPA (0,5% 2 М NH₃-MeOH); скорость потока: 75 мл/мин; градиент: изократический 30% В; температура колонки (°C): 35; противодавление (бар): 100; длина волны: 220 нм; время удерж.1 (мин): 4,02) с получением (1R,2S,5S)-3-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-6,6-диметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксамида (19,1 мг, 7%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 535 [M+H]⁺. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 129
СОЕДИНЕНИЕ 128



20

[0589] К перемешиваемой смеси метилата натрия (3,79 г, 21,1 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (30 мл) добавляли раствор 5-(бензилокси)-2-хлорбензальдегида (1,30 г, 5,27 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетата (2,72 г, 21,1 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью PE : ЕА (15 : 1) с получением метил(2E)-2-азидо-3-[5-(бензилокси)-2-хлорфенил]проп-2-еноата (1,35 г, выход 68%) в виде желтого твердого вещества.

25

[0590] Смесь метил(2E)-2-азидо-3-[5-(бензилокси)-2-хлорфенил]проп-2-еноата (1,30 г, 3,78 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (20 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °C и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали

30

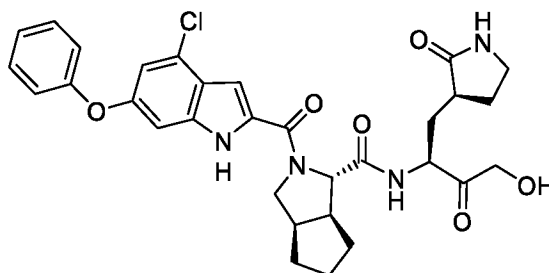
смесью PE : EA (15 : 1) с получением метил-7-(бензилокси)-4-хлор-1H-индол-2-карбоксилата (1,02 г, 78%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 316 $[M+H]^+$.

5 [0591] К перемешиваемой смеси метил-7-(бензилокси)-4-хлор-1H-индол-2-карбоксилата (500 мг, 1,58 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (5 мл) по каплям добавляли гидроксид лития (189 мг, 7,92 ммоль, 5,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 40 °С. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали EA (30 мл). Водные
10 слои подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали EA (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 7-(бензилокси)-4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (240 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 300 $[M-H]^-$.

[0592] К перемешиваемой смеси 7-(бензилокси)-4-хлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (71,0 мг, 0,235 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (84,7 мг, 0,235 ммоль,
15 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (116 мг, 0,305 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (122 мг, 0,940 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали EA (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и
20 концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (200 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 75% В в течение 7 мин, 75% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,5) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[7-(бензилокси)-4-хлор-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (38,5 мг, 27%) в виде белого
25 твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (уш., 1H), 8,34–8,38 (м, 1H), 7,53–7,57 (м, 2H), 7,33–7,38 (м, 2H), 7,26–7,32 (м, 2H), 6,95–6,98 (м, 1H), 6,75–6,80 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,72–4,88 (м, 6H), 3,61–3,68 (м, 1H), 2,89–3,03 (м, 2H), 2,55–2,77 (м, 2H), 1,40–2,32 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 607 $[M+H]^+$.

30

ПРИМЕР 130
СОЕДИНЕНИЕ 129



[0593] К раствору метоксида натрия (3,10 г, 17,2 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (10 мл) добавляли смесь 2-хлор-4-феноксibenзальдегида (1,00 г, 4,30 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,22 г, 17,2 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С, реакцию гасили водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE = 1 : 99 с получением метил-2-азидо-3-(2-хлор-4-феноксифенил)проп-2-еноата (600 мг, 42%).

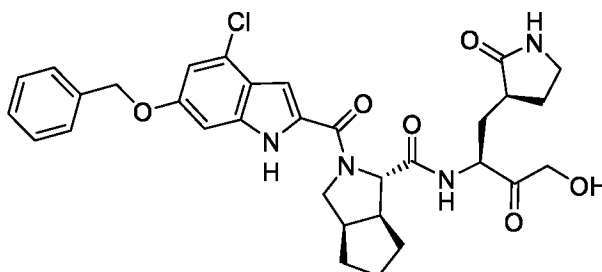
[0594] Раствор метил-2-азидо-3-(2-хлор-4-феноксифенил)проп-2-еноата (600 мг, 1,82 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (6 мл) перемешивали в течение 4 ч при 120 °С и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с EtOAc : PE = 2 : 98 с получением метил-4-хлор-6-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (350 мг, 63%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,10–12,28 (м, 1H), 7,39–7,47 (м, 2H), 7,17–7,22 (м, 1H), 7,06–7,13 (м, 3H), 6,98–7,02 (м, 1H), 6,89–6,93 (м, 1H), 3,88 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 300 [M-H]⁻.

[0595] К раствору метил-4-хлор-6-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (350 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли гидроксид лития (139 мг, 5,80 ммоль, 5,0 экв., 3 мл воды) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-6-фенокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (320 мг, неочищенная). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,19 (с, 1H), 11,92–12,12 (м, 1H), 7,37–7,49 (м, 2H), 7,14–7,23 (м, 1H), 7,02–7,13 (м, 3H), 6,95–7,00 (м, 1H), 6,86–6,94 (м, 1H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 286 [M-H]⁻.

[0596] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-хлор-6-фенокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (89,7 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь

экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 55% В в течение 10 мин, 55% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 9,8) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-6-фенокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (44,2 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 593 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 131
СОЕДИНЕНИЕ 130



[0597] К раствору метанолата натрия (4,37 г, 24,3 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (15 мл) добавляли раствор 4-(бензилокси)-2-хлорбензальдегида (1,50 г, 6,08 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (3,14 г, 24,3 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (15 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 12 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% – 10% в течение 20 мин). Собранные фракции при 3% – 5% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-[4-(бензилокси)-2-хлорфенил]проп-2-еноата (800 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,21–8,24 (м, 1H), 7,32–7,47 (м, 5H), 7,24–7,25 (м, 1H), 7,07–7,18 (м, 2H), 5,19 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

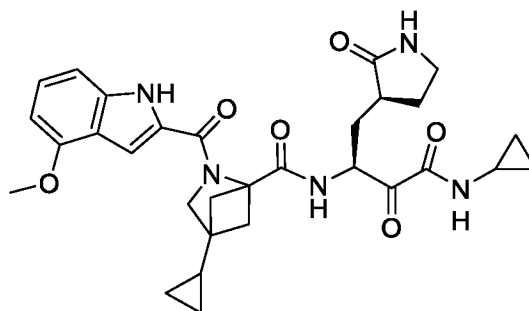
[0598] Раствор метил-2-азидо-3-[4-(бензилокси)-2-хлорфенил]проп-2-еноата (800 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (8 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией

(размер колонки 4 × 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью ЕА : РЕ (0% – 10% в течение 30 мин). Собранные фракции: Фракции при 5% – 6% ЕА : простой петролейный эфир были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6-(бензилокси)-4-хлор-1Н-индол-2-карбоксилата (500 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,12 (с, 1Н), 7,27–7,50 (м, 5Н), 7,05–7,06 (м, 1Н), 6,97–6,98 (м, 1Н), 6,94–6,95 (м, 1Н), 5,16 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 314 [М-Н]⁺.

[0599] К смеси метил-6-(бензилокси)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 0,950 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли гидроксид натрия (190 мг, 4,75 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ и рН доводили до 3–4 при помощи HCl (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-(бензилокси)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (240 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,96 (уш., 1Н), 11,94–11,95 (м, 1Н), 7,31–7,50 (м, 5Н), 6,94–6,99 (м, 3Н), 5,15 (с, 2Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 300 [М-Н]⁺.

[0600] К смеси 6-(бензилокси)-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (106 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (105 мг, 0,292 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (133 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (113 мг, 0,876 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 73% В в течение 7 мин, 73% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6;) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6-(бензилокси)-4-хлор-1Н-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (45,3 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,43 (с, 1Н), 8,40 (уш., 1Н), 7,38–7,44 (м, 2Н), 7,28–7,36 (м, 4Н), 7,00 (с, 1Н), 6,89–6,90 (м, 1Н), 6,80 (уш., 1Н), 5,13 (с, 2Н), 4,73–4,76 (м, 2Н), 4,51–4,55 (м, 1Н), 4,03–4,22 (м, 3Н), 3,69–3,71 (м, 1Н), 2,93–3,00 (м, 2Н), 2,62–2,74 (м, 2Н), 2,29–2,34 (м, 1Н), 1,77–2,01 (м, 4Н), 1,55–1,75 (м, 5Н), 1,43–1,50 (м, 1Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 607 [М+H]⁺.

ПРИМЕР 132
СОЕДИНЕНИЕ 131



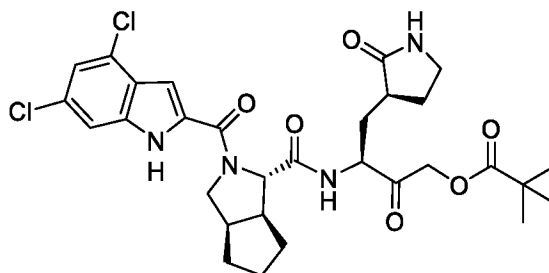
[0601] Соединение 131 получали аналогично описанному для соединения 97, используя
5 гидрохлорид 4-циклопропил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты вместо (S)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 562 $[M+H]^+$.

Гидрохлорид 4-циклопропил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты: к раствору метил-
2-бензоил-4-винил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (220 мг, 0,811 ммоль, 1,0 экв.) в диэтиловом
эфире (1,5 мл), охлажденному до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли свежеприготовленный раствор диазометана (5 мл) и
10 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 мг, 0,120 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. После
охлаждения до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ свежеприготовленный раствор диазометана (5 мл) и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (27 мг, 0,120 ммоль,
0,15 экв.) добавляли второй раз. Смесь перемешивали при от $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч. Смесь
разбавляли 5% MeOH в DCM (20 мл), а затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при
пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с
15 использованием градиента MeOH (от 1 до 2%) в DCM с получением метил-2-бензоил-4-циклопропил-2-
азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (205 мг, 88%) в виде бледно-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР,
 m/z): 286 $[M+H]^+$.

Получение раствора диазометана: раствор KOH (1,2 г) в воде (2 мл) и этаноле (6 мл) нагревали до
70 $^{\circ}\text{C}$. По каплям добавляли раствор Diazald в простом диэтиловом эфире (30 мл) и полученный
20 диазометан собирали в виде эфирного раствора при $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 мин.

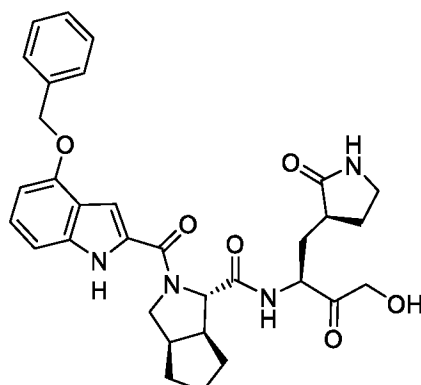
К раствору метил-2-бензоил-4-циклопропил-2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоксилата (300 мг,
1,05 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (3 мл) добавляли конц. HCl (3 мл). Смесь нагревали в герметичной
пробирке при 80 $^{\circ}\text{C}$ в течение 20 ч. После охлаждения до комн. темп. смесь концентрировали при
пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и затем экстрагировали с использованием DCM
25 (2 x 10 мл). Водный слой концентрировали при пониженном давлении с получением 4-циклопропил-2-
азабицикло[2.1.1]гексан-1-карбоновой кислоты (210 мг, 98%) в виде бледно-коричневого твердого
вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 168 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 133
СОЕДИНЕНИЕ 132



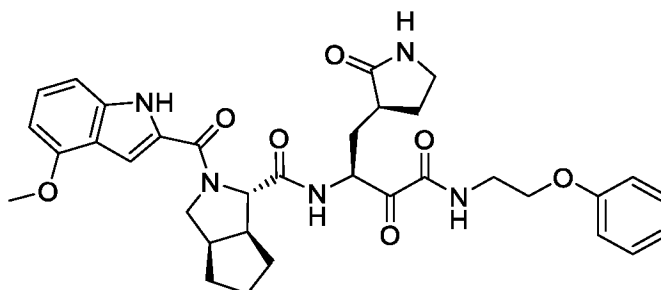
[0602] К смеси пивалевой кислоты (42,0 мг, 0,411 ммоль, 1,1 экв.) и DCM (5 мл) добавляли
 5 дициклогексилкарбодиимид (231 мг, 1,12 ммоль, 3,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-
 карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-
 циклопента[с]пиррол-1-карбоксаимид (200 мг, 0,374 ммоль, 1,0 экв.) и N,N-диметилпиридин-4-амин
 (9,00 мг, 0,075 ммоль, 0 экв.) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп.
 и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 10 мл). Органические
 10 слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.
 Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: MeOH : DCM = 1 : 15; R_f = 0,6;
 детектирование: УФ) с получением неочищенного продукта (150 мг). Неочищенный продукт очищали
 препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода
 15 (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 55% В до 72% В в течение
 7 мин, 72% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 6,8 мин) с получением (3S)-3-{[(1S,3aR,6aS)-2-(4,6-
 дихлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-2-оксо-4-[(3S)-2-
 оксопирролидин-3-ил]бутил 2,2-диметилпропаноата (90,3 мг, 38%) в виде белого твердого вещества. ¹H
 ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 10,80 (с, 1H), 8,58 (уш., 1H), 7,30–7,55 (м, 2H), 7,16 (с, 1H), 6,92 (уш.,
 20 1H), 4,65–5,03 (м, 2H), 4,28–4,64 (м, 2H), 3,80–4,27 (м, 1H), 3,55–3,79 (м, 1H), 3,05–3,28 (м, 2H), 2,55–2,88
 (м, 2H), 1,90–2,40 (м, 4H), 1,40–1,89 (м, 7H), 1,00–1,28 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 619 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 134
СОЕДИНЕНИЕ 133



[0603] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-(бензилокси)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (83,3 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали
 10 ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 45% В до 50% В в течение 10 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время
 15 удерж. (мин): 6,4) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-(бензилокси)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (64,8 мг, 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 573 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 135
СОЕДИНЕНИЕ 134

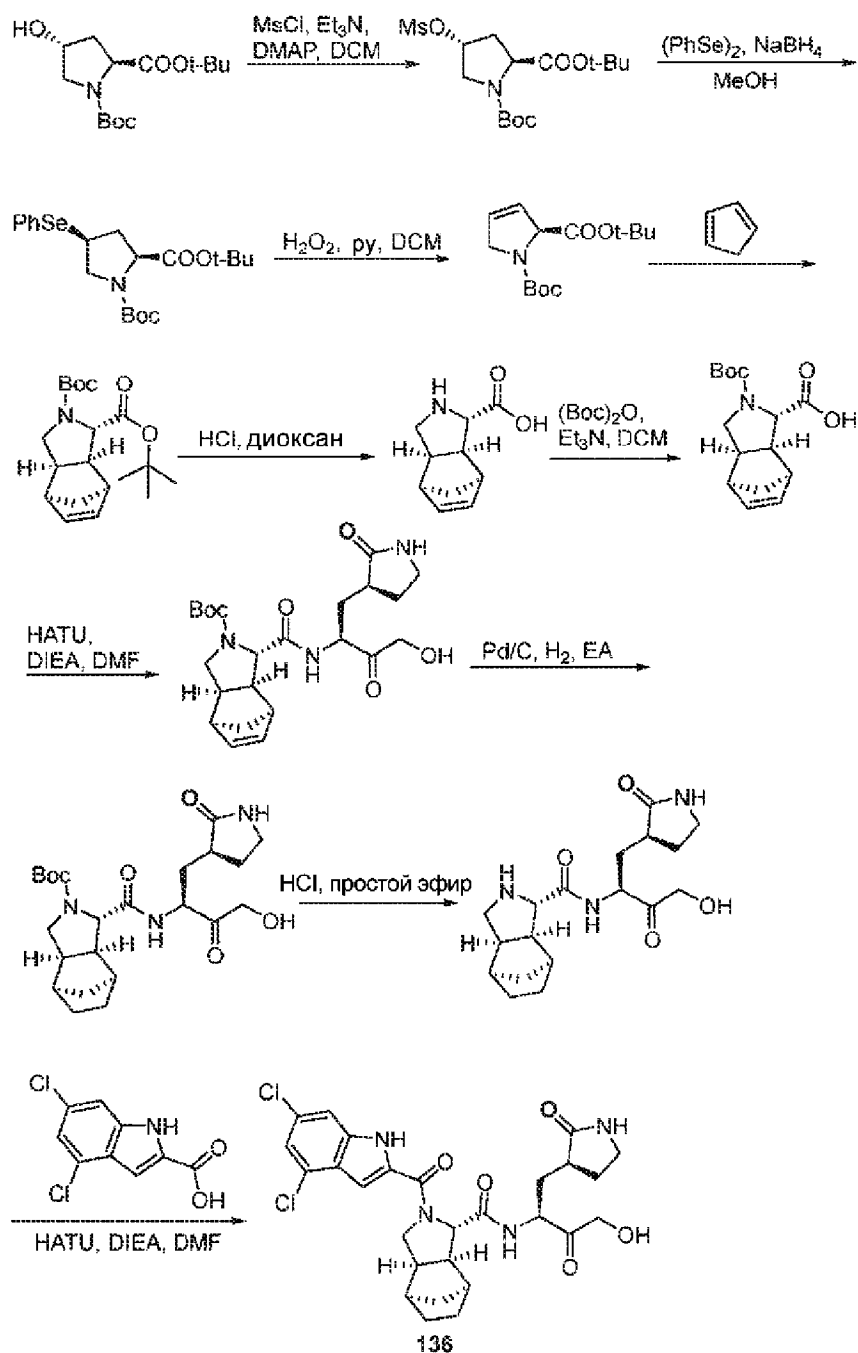


Соединение 134 получали аналогично описанному для соединения 16, используя (3S)-3-амино-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2-феноксиэтил)бутанамида гидрохлорид вместо (3S)-3-

амино-N-бензил-2-гидрокси-4-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутанамида гидрохлорида. ЖХМС (ИЭР, m/z): 630 [M+H]⁺.

- (3S)-3-Амино-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)-N-(2-феноксиэтил)бутанамид гидрохлорид получали аналогично описанному для промежуточного соединения 1, используя (2-изоцианоэтокс)бензол вместо (изоцианометил)бензола.
- 5

ПРИМЕР 136
СОЕДИНЕНИЕ 135



[0604] К раствору 1,2-ди-трет-бутил(2S,4R)-4-гидрокси-пирролидин-1,2-дикарбоксилата (15 г, 52,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (250 мл) добавляли триэтиламин (9,51 г, 93,9 ммоль, 1,8 экв.) и DMAP (1,91 г, 15,7 ммоль, 0,3 экв.). По каплям добавляли MsCl (8,97 г, 78,3 ммоль, 1,5 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 x 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 10) с получением 1,2-ди-трет-бутил-(2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,8 г, 89%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 366 $[M+H]^+$.

5 **[0605]** К раствору 1,2-ди-трет-бутил-(2S,4R)-4-(метансульфонилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,8 г, 48,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (400 мл) добавляли (фенилдиселанил)бензол (9,12 г, 29,2 ммоль, 0,6 экв.). Добавляли боргидрид натрия (2,4 г, 63,3 ммоль, 1,3 экв.) при 0 °С несколькими частями. Смесью нагревали с обратным холодильником в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь ЕА (3 x 150 мл). Органические
10 слои объединяли, промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 5) с получением 1,2-ди-трет-бутил-(2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,5 г (выход 32%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 428 $[M+H]^+$.

15 **[0606]** К раствору 1,2-ди-трет-бутил-(2S,4S)-4-(фенилселанил)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (7,5 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли пиридин (2,4 мл, 30,5 ммоль, 1,7 экв.) и 30% водный H_2O_2 (5,6 мл, 71,6 ммоль, 4,0 экв.). Смесью перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Раствор экстрагировали DCM (3 x 150 мл). Органические слои объединяли, промывали 1 М лимонной кислотой (80 мл), насыщ. водн. Na_2SO_3 (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над
20 безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 9) с получением 1,2-ди-трет-бутил-(2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (2,8 г, 53%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 6,02–6,09 (м, 1H), 5,76–5,83 (м, 1H), 4,72–4,78 (м, 1H), 4,05–4,09 (м, 2H), 1,17–1,42 (м, 18H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

25 **[0607]** Раствор 1,2-ди-трет-бутил-(2S)-2,5-дигидропиррол-1,2-дикарбоксилата (2,8 г, 10,4 ммоль, 1,0 экв.) в циклопента-1,3-диене (60 мл) перемешивали при 170 °С в течение 48 ч в атмосфере азота и затем снова растворяли в DCM (200 мл). После удаления растворителя полученный остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 9) с получением продукта (2,5 г, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенное масло хроматографировали на колонке C18 со смесью
30 H_2O : MeCN (2 : 1) с получением ди-трет-бутил(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (690 мг, 19%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 270 $[M+H]^+$.

[0608] К раствору i-трет-бутил(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-1,2-дикарбоксилата (690 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли соляную
35 кислоту (10 мл, 9 M). Смесью перемешивали при комн. темп. в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-

метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (320 мг, неочищенный) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 180 $[M+H]^+$.

5 [0609] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (320 мг, 1,79 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (8 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (429 мг, 1,97 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламин (542 мг, 5,34 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (430 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 280 $[M+H]^+$.

10 [0610] Раствор трет-бутил-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамата (630 мг, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (12 мл, 4 моль/л в диоксане) перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-гидрокси-3-оксобутил]пирролидин-2-она (330 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 187 $[M+H]^+$.

15 [0611] К раствору (1S,3aR,4S,7R,7aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоновой кислоты (430 мг, 1,54 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)уридия гексафторфосфат (761 мг, 2,0 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (1,39 г, 10,8 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (3S)-3-[(2S)-2-амино-4-гидрокси-3-оксобутил]пирролидин-2-он (330 мг, 1,77 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали 20 ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью DCM : MeOH (19 : 1) с получением трет-бутил-(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (370 мг, 45%) в виде 25 твердого вещества коричнево-желтого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 448 $[M+H]^+$.

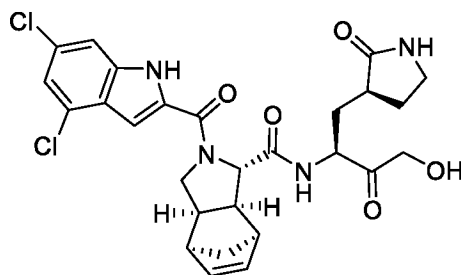
[0612] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали трет-бутил(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилат (180 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), ЕА (5 мл) и 10%-й палладий на активированном угле (90 мг). Содержимое колбы помещали в атмосферу водорода (3 атм). Смесь 30 перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Твердые вещества фильтровали. Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (165 г, 82%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 450 $[M+H]^+$.

[0613] Раствор (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамида (165 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) в соляной 35 кислоте (4 мл, 2 моль/л в простом эфире) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-

1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 350 $[M+H]^+$.

- [0614] К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (57,3 мг, 0,25 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (103 мг, 0,3 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (208 мг, 1,61 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,4R,7S,7aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (80 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,65) с получением (1S,3aR,4R,7S,7aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (13,4 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 561 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 137
СОЕДИНЕНИЕ 136



20

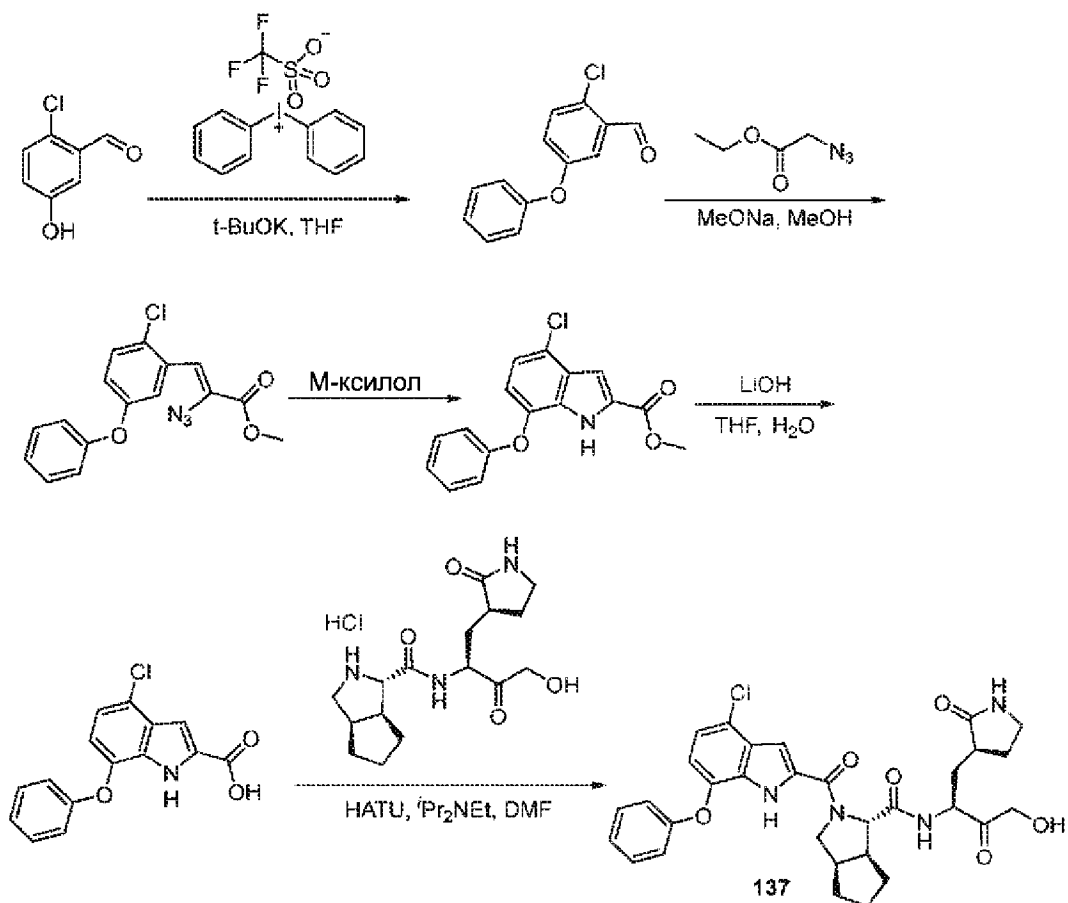
- [0615] Раствор трет-бутил(1S,3aR,4S,7R,7aS)-1-(((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-1,3,3a,4,7,7a-гексагидро-2H-4,7-метаноизоиндол-2-карбоксилата (180 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте в простом эфире (4 мл, 2 моль/л) перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,4S,7R,7aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2,3,3a,4,7,7a-гексагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-1-карбоксамид (95 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 348 $[M+H]^+$.

- [0616] К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (69,2 мг, 0,3 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-O-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (135 мг, 0,35 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (247 мг, 1,91 ммоль, 7,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин и добавляли (1R,2S,3S,6R,7S)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамид (95 мг,

0,27 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Kinetex EVO C18, 21,2 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,18) с получением (1R,2S,3S,6R,7S)-4-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-4-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-карбоксамида (23,0 мг, 15%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 559 [M+H]⁺.

10

ПРИМЕР 138 СОЕДИНЕНИЕ 137



[0617] К перемешиваемой смеси 2-хлор-5-гидроксibenзальдегида (1,00 г, 6,38 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,790 г, 7,02 ммоль, 1,1 экв.) при 0 °С и смесь перемешивали в течение 15 мин при 0 °С. Затем добавляли трифлат дифенилиодания (3,30 г, 7,66 ммоль, 1,2 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 40 °С, а затем реакцию гасили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали

солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 4% – 5% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5-феноксibenзальдегида (1,3 г, 83%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,26 (с, 1H), 7,65 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 7,43–7,50 (м, 2H), 7,33–7,42 (м, 1H), 7,29–7,33 (м, 1H), 7,22–7,28 (м, 1H), 7,08–7,15 (м, 2H).

[0618] Раствор метанолат натрия (4,03 г, 22,4 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (10 мл) охлаждали до -10 °C. Смесь 2-хлор-5-феноксibenзальдегида (1,30 г, 5,58 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетата (2,89 г, 22,4 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли по каплям к раствору метанолат натрия в течение 0,5 ч. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °C, а затем выливали в ледяную воду (100 мл). Смесь экстрагировали этиловым эфиром (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (от 0% ~ 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил(2Z)-2-азидо-3-(2-хлор-5-феноксифенил)проп-2-еноата (680 мг, 33%) в виде светло-желтого твердого вещества.

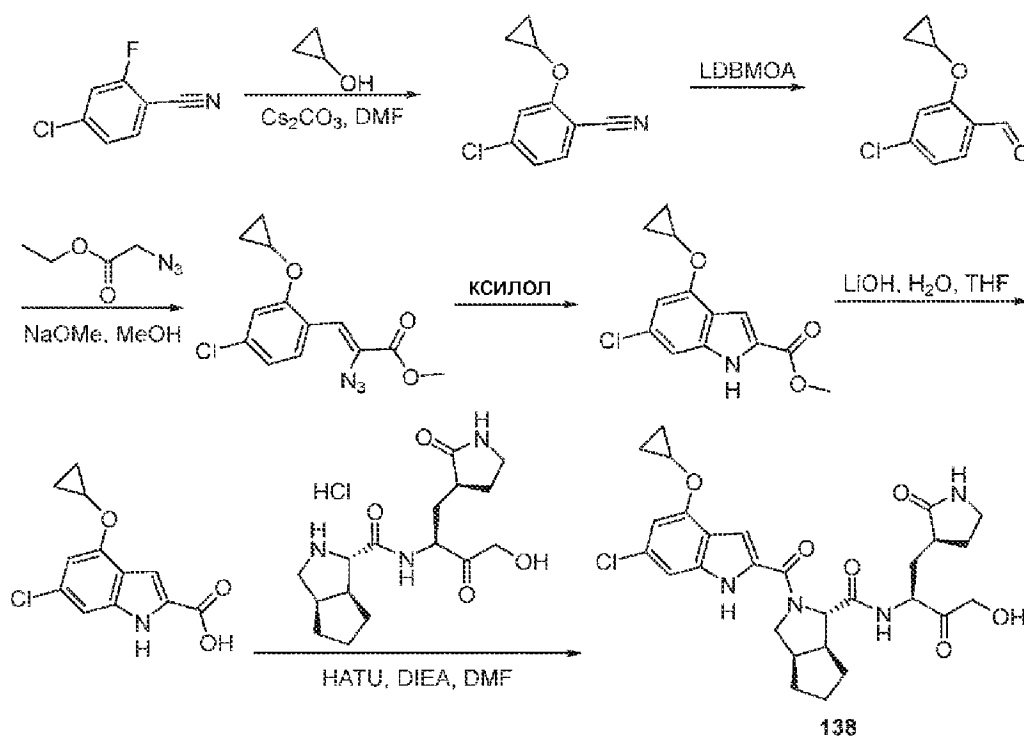
[0619] Смесь метил-2-азидо-3-(2-хлор-5-феноксифенил)проп-2-еноата (680 мг, 2,06 ммоль, 1,0 экв.) и м-ксилола (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °C в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 20% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 7% – 8% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-хлор-7-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (160 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 300 [M-H]⁻.

[0620] К перемешиваемой смеси метил 4-хлор-7-фенокси-1H-индол-2-карбоксилата (160 мг, 0,530 ммоль, 1,0 экв.) в H₂O (2 мл) и ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (63,5 мг, 2,65 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °C. Смесь подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 M).

Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-7-фенокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (140 мг, неочищенная). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 286 [М-Н]⁻.

- 5 **[0621]** К перемешиваемой смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (90,0 мг, 0,250 ммоль, 1,0 экв.), 4-хлор-7-фенокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (79,1 мг, 0,275 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (114 мг, 0,300 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (4 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (193 мг, 1,50 ммоль, 6,0 экв.)
- 10 при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А:
- 15 вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 63% В в течение 7 мин, 63% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6,3) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-7-фенокси-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (42,2 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 593 [М+Н]⁺.

ПРИМЕР 139
СОЕДИНЕНИЕ 138



[0622] К раствору 4-хлор-2-фторбензонитрила (1,00 г, 6,43 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли карбонат цезия (4,20 г, 12,9 ммоль, 2,0 экв.) и циклопропанол (1,12 г, 19,3 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С и реакцию гасили водой (30 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью ЕА : РЕ (5 : 95) с получением 4-хлор-2-циклопропоксибензонитрила (750 мг, 60%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,75–7,83 (м, 1H), 7,56–7,60 (м, 1H), 7,20–7,26 (м 1H), 4,09–4,16 (м, 1H), 0,84–0,93 (м, 2H), 0,74–0,81 (м, 2H).

[0623] К раствору морфолина (1,1 мл, 12,5 ммоль) в ТГФ (6,4 мл) медленно в атмосфере азота добавляли *n*-BuLi (5 мл, 2,5 М в ТГФ, 12,5 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С, а затем по каплям добавляли гидрид диизобутилалюминия (12,5 ммоль, 1,0 М в гексане) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и неочищенный продукт (LDBMOA) использовали непосредственно на следующей стадии.

[0624] К раствору 4-хлор-2-циклопропоксибензонитрила (900 мг, 4,65 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (9 мл) по каплям добавляли LDBMOA (18,6 мл, 9,30 ммоль, 2,0 экв., 0,5 М) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с ЕА : Р (2 : 98) с получением 4-хлор-2-циклопропоксибензальдегида (450 мг, 49%). ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (с, 1H), 7,67–7,73 (м, 1H), 7,54–7,59 (м, 1H), 7,15–7,22 (м, 1H), 4,09–4,17 (м, 1H), 0,77–0,91 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 197 [M+H]⁺.

- 5 **[0625]** К раствору метоксида натрия (1,98 г, 11,0 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (5 мл) по каплям добавляли смесь 4-хлор-2-циклопропоксибензальдегида (540 мг, 2,75 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (1,42 г, 11,0 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (5 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °С, реакцию гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Органические
10 слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (1 : 99) с получением метил-2-азидо-3-(4-хлор-2-циклопропоксифенил)проп-2-еноата (420 мг, 52%).

- [0626]** Раствор метил-2-азидо-3-(4-хлор-2-циклопропоксифенил)проп-2-еноата (370 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (4 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С, а затем концентрировали
15 при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (2 : 98) с получением метил-6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоксилата (211 мг, 63%). ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,11 (уш., 1H), 6,99–7,12 (м, 2H), 6,80–6,88 (м, 1H), 3,96–4,07 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 0,71–0,90 (м, 4H).

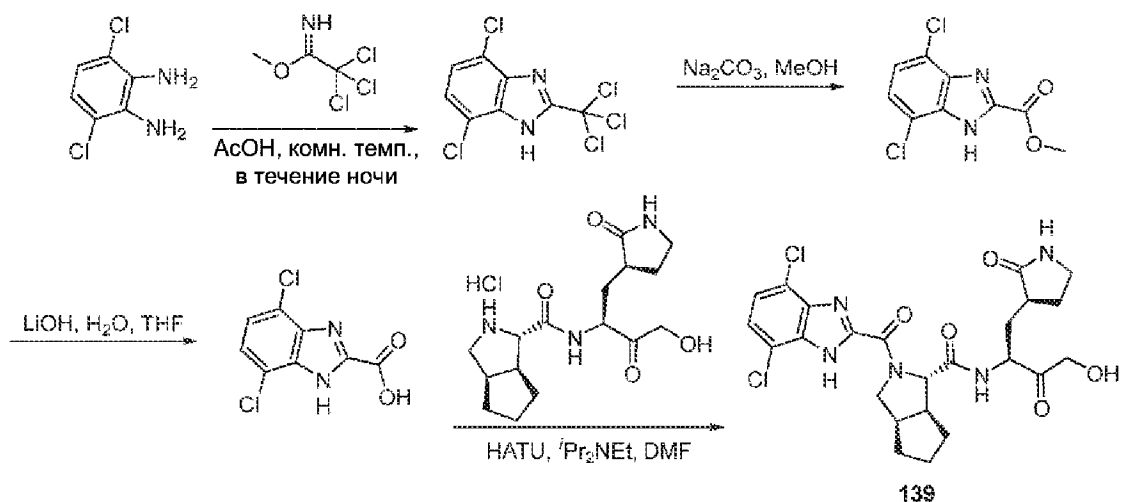
- [0627]** К раствору метил-6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоксилата (211 мг, 0,794 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (95,1 мг, 3,97 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды) и смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом
20 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (199 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 250 [M-H]⁻.

- 25 **[0628]** К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (102 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (78,5 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали
30 в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость
35 потока: 25 мл/мин; градиент: от 37% В до 43% В в течение 10 мин, 43% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 6,0) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-

циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (33,9 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 557 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 140
СОЕДИНЕНИЕ 139



[0629] К смеси 3,6-дихлорбензол-1,2-диамина (300 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли метил 2,2,2-трихлорэтанамидат (329 мг, 1,86 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп., а затем выливали в воду (20 мл). 4,7-Дихлор-2-(трихлорметил)-1H-1,3-бензодиазол (400 мг, 73%) получали путем фильтрации в виде светло-желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3-d$) δ 9,88 (уш., 1H), 7,33–7,38 (м, 2H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 303 $[M+H]^+$.

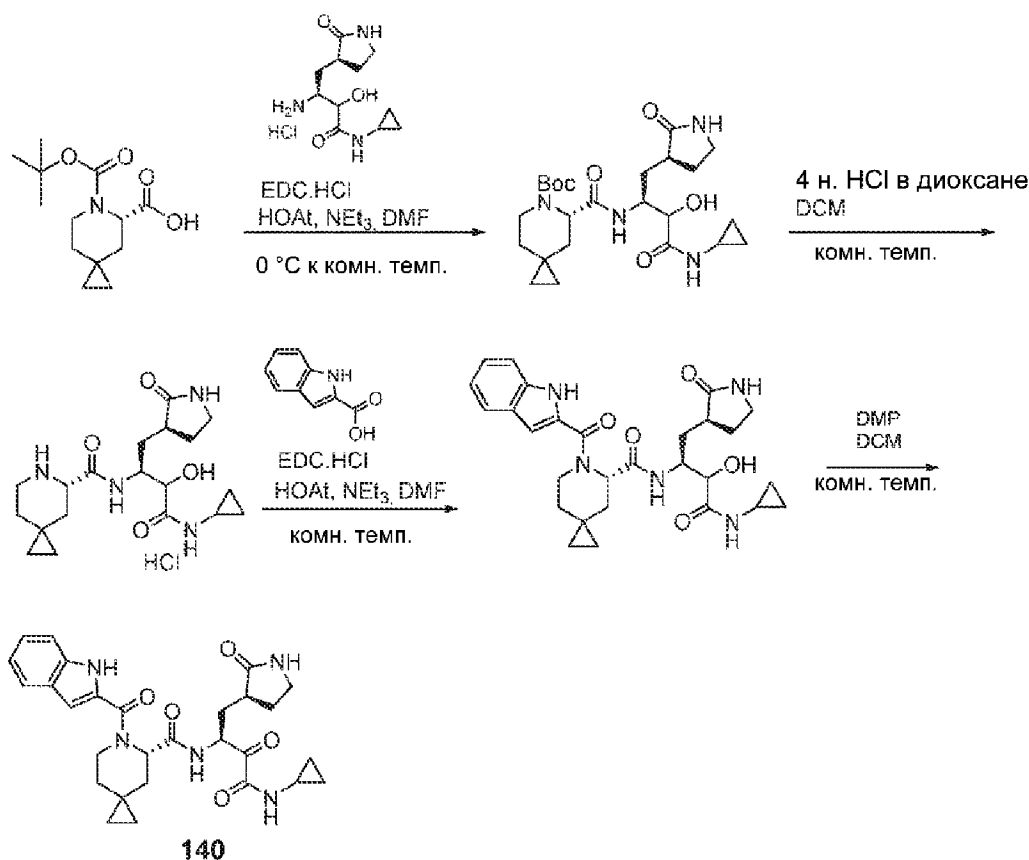
[0630] К смеси 4,7-дихлор-2-(трихлорметил)-1H-1,3-бензодиазола (400 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли карбонат натрия (141 мг, 1,31 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С. Смесь фильтровали через слой целита и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 200 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и элюировали смесью MeOH : DCM (от 0% ~ 3% в течение 20 мин). Собранные фракции: Фракции при 1% – 2% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4,7-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоксилата (240 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 245 $[M+H]^+$.

[0631] К смеси метил-4,7-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоксилата (140 мг, 0,571 ммоль, 1,0 экв.) в смеси ТГФ (1,5 мл) : вода (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (68,0 мг, 2,85 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 40 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для ТГФ. pH довели до 6 соляной кислотой (2 М). 4,7-Дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновую кислоту

(90,0 мг, 66%) получали путем фильтрации в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 229 [M-H]⁻.

- [0632]** К смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.),
- 5 4,7-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновой кислоты (72,0 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (140 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (183 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали с помощью колонки C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% TFA) с получением неочищенного продукта (110 мг). Неочищенный продукт
- 10 дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 25% В до 50% В в течение 7 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 6,65 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (54,6 мг, 34%) в
- 15 виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 13,68 (уш., 1H), 8,30–8,58 (м, 1H), 7,05–7,55 (м, 3H), 4,60–5,56 (м, 1H), 4,38–4,59 (м, 1H), 3,50–4,37 (м, 5H), 3,05–3,20 (м, 1H), 2,90–3,03 (м, 1H), 2,75–2,89 (м, 1H), 2,55–2,74 (м, 1H), 2,10–2,45 (м, 1H), 1,28–2,09 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 536 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 141
СОЕДИНЕНИЕ 140



[0633] К раствору (S)-6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты (1,79 г, 7,03 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (18 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли (3S)-3-амино-N-циклопропил-2-гидрокси-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида гидрохлорид (2,03 г, 8,44 ммоль, 1,2 экв.), EDC·HCl (2,68 г, 14,1 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (956 мг, 7,03 ммоль, 1,0 экв.) и NEt₃ (3,3 мл, 21,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EA (5 x 20 мл). Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 40 г) с использованием 10% MeOH в DCM в качестве элюента с получением трет-бутил(5S)-5-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,4 г, 38%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 479 [M+H]⁺.

[0634] К раствору трет-бутил(5S)-5-(((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамоил)-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,4 г, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (14 мл) добавляли 4 н. HCl в диоксане (7,0 мл, 28,0 ммоль, 9,6 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с простым диэтиловым эфиром с получением (5S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-

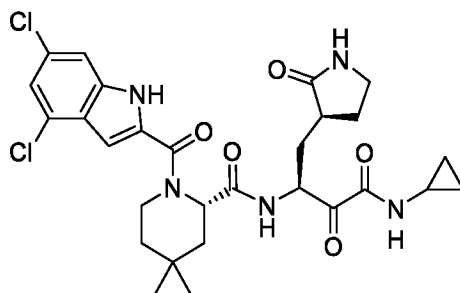
((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксамид гидрохлорида (1,35 г, неочищенный) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 379 $[M+H]^+$.

[0635] К раствору (5S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксамид гидрохлорида (150 мг, 0,363 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 1Н-индол-2-карбоновую кислоту (62 мг, 0,385 ммоль, 1,1 экв.), EDC·HCl (111 мг, 0,581 ммоль, 1,6 экв.), HOAt (40 мг, 0,290 ммоль, 0,8 экв.) и NEt₃ (0,12 мл, 0,871 ммоль, 2,4 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EA (2 x 10 мл). Органические фазы объединяли, промывали соевым раствором (5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением (5S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-6-(1Н-индол-2-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксамид (84 мг, 44%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 522 $[M+H]^+$.

[0636] К раствору (5S)-N-((2S)-4-(циклопропиламино)-3-гидрокси-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-6-(1Н-индол-2-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксамид (80 мг, 0,161 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (78 мг, 0,184 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщ. Na₂S₂O₃ (3 x 5 мл), насыщ. NaHCO₃ (3 x 5 мл), соевым раствором (3 x 5 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с использованием 10% MeOH в DCM в качестве элюента и препаративной ВЭЖХ (колонка: X-SELECT-C18, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH₄HCO₃ в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 50% В в течение 8 мин) с получением (S)-N-((S)-4-(циклопропиламино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-6-(1Н-индол-2-карбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоксамид (21 мг, 26%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, 363K, DMSO-*d*₆) δ м. д. 11,20 (с, 1H), 8,34 (дд, 2H), 7,54 (д, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,01 (т, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,12 (м, 2H), 4,39 (д, 1H), 3,45 (т, 1H), 3,17–3,30 (м, 2H), 2,75 (д, 1H), 2,45 (т, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,96 (т, 1H), 1,87 (т, 1H), 1,65–1,77 (м, 3H), 0,96 (д, 1H), 0,64 (т, 4H), 0,50 (д, 1H), 0,27 (д, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 518 $[M-H]^-$.

30

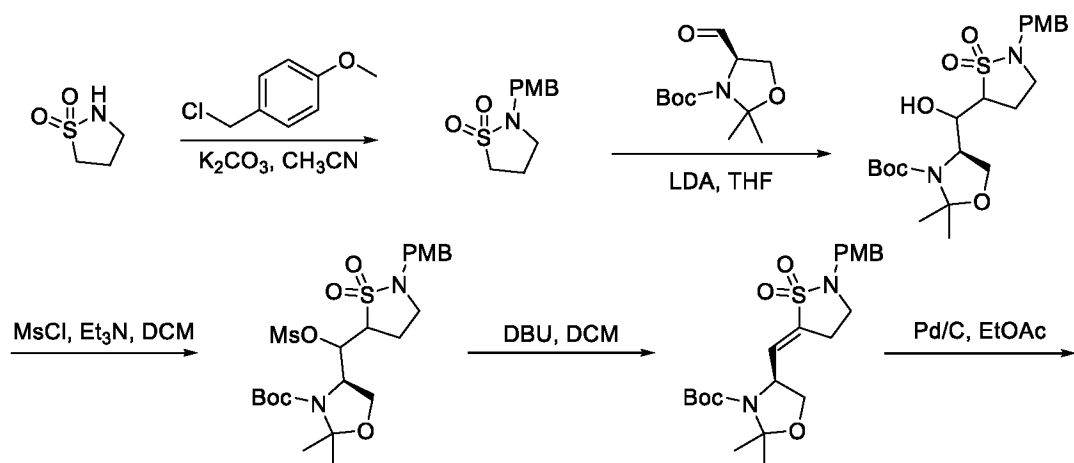
ПРИМЕР 142
СОЕДИНЕНИЕ 141

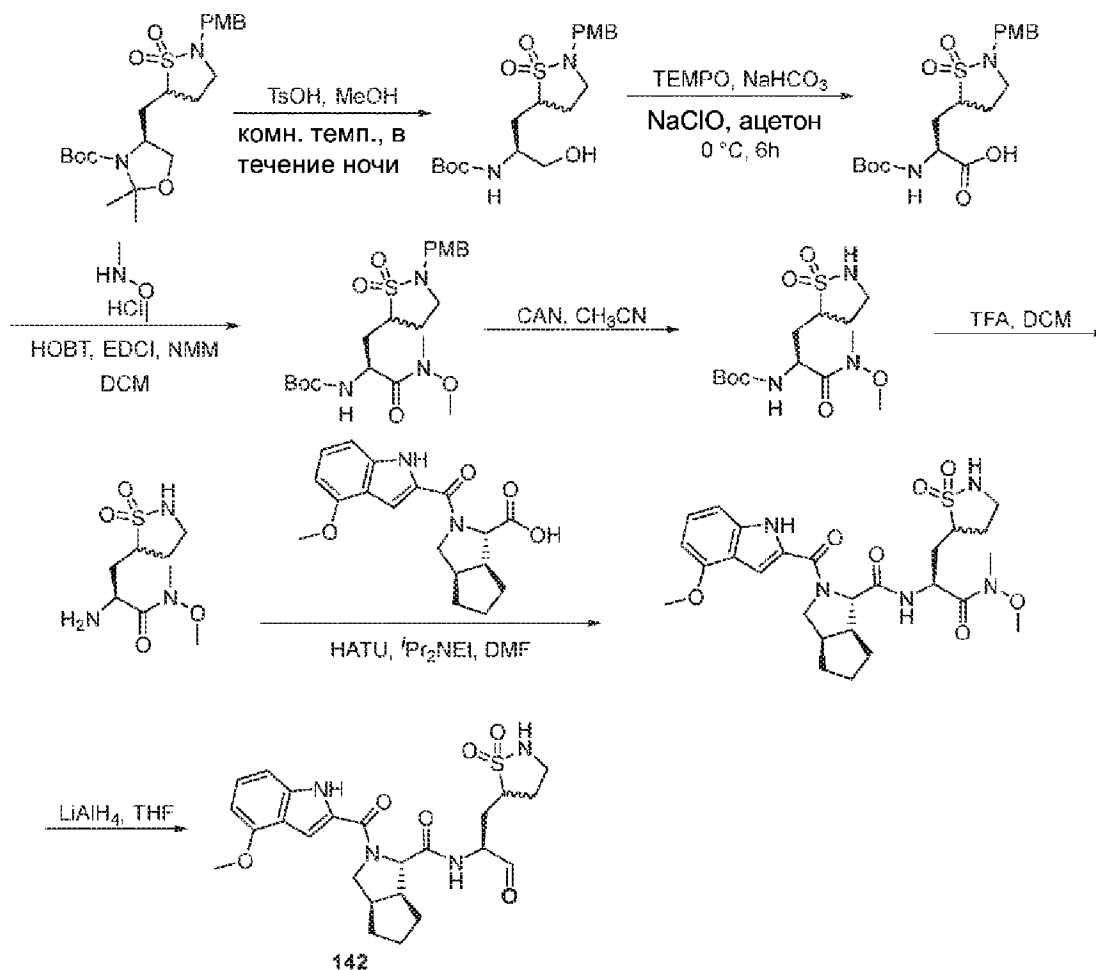


[0637] Соединение 141 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4,6-дихлор-1Н-индол-2-карбоновую кислоты вместо 1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 586 [M-H].

5

ПРИМЕР 143
СОЕДИНЕНИЕ 142





[0638] К раствору изотиазолидин-1,1-диоксида (7,20 г, 59,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (150 мл) добавляли 1-(хлорметил)-4-метоксибензол (11,2 г, 71,3 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (24,6 г, 178 ммоль, 3,0 экв.) при 80 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С и затем фильтровали.

5 Осадок после фильтрования промывали MeCN (3 x 30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (25 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) с использованием EA : PE (0% – 60% в течение 40 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: фракции 41% – 43% EA : PE были

10 выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-метоксибензил)изотиазолидин-1,1-диоксида (12,7 г, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества.

[0639] К смеси 2-(4-метоксибензил)изотиазолидин-1,1-диоксида (12,7 г, 52,6 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл) по каплям добавляли диизопропиламид лития (31,6 мл, 63,2 ммоль, 1,2 экв., 2 М в ТГФ) при -78 °С в атмосфере азота. После перемешивания в течение 0,5 ч при -78 °С добавляли трет-

15

бутил(R)-4-формил-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилат (14,5 г, 63,2 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили соляной кислотой (0,5 М) и подкисляли до pH = 6. Смесь экстрагировали EA (3 x 150 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (100 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (40 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) с использованием EA : PE (0% – 50% в течение 60 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 37% – 43% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4R)-4-(гидрокси(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (14,8 г, 59%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 471 [M+H]⁺.

[0640] К смеси трет-бутил(4R)-4-(гидрокси(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (14,8 г, 31,5 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (250 мл) добавляли метансульфонилхлорид (14,4 г, 126 ммоль, 4,0 экв.) и триэтилмин (19,1 г, 189 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 40 °С и реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4R)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)((метилсульфонил)окси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (17 г, неочищенный) в виде оранжево-красного полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 549 [M+H]⁺.

[0641] К смеси трет-бутил(4R)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)((метилсульфонил)окси)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (17,0 г, 31,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (11,8 г, 77,5 ммоль, 2,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и затем реакционную смесь гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (50 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (40 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 x 24 см, объем колонки: 600 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 330 г) с использованием EA : PE (0% – 50% в течение 60 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 37% – 40% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(S)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-илиден)метил)-2,2-диметилксазолидин-3-карбоксилата (10,7 г, 76%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 453 [M+H]⁺.

[0642] К смеси трет-бутил(S,E)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-илиден)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (10,7 г, 23,6 ммоль, 1,0 экв.) в ЕА (120 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (5,7 г). Смесь перемешивали 2 ч при комн. темп. в атмосфере водорода. Смесь фильтровали через целитовую подложку и промывали ЕА (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(4S)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (9,5 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 455 [M+H]⁺.

[0643] К смеси трет-бутил(4S)-4-((2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)метил)-2,2-диметилотсазолидин-3-карбоксилата (3,00 г, 6,60 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (455 мг, 2,64 ммоль, 0,4 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления MeOH и затем экстрагировали DCM (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (15 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 12 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) MeOH : DCM (0% – 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 6% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((2S)-1-гидрокси-3-(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)пропан-2-ил)карбамата (2,2 г, 80%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 415 [M+H]⁺.

[0644] К перемешиваемой смеси трет-бутил((2S)-1-гидрокси-3-(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)пропан-2-ил)карбамата (2,2 г, 5,31 ммоль, 1,0 экв.) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксида (166 мг, 1,06 ммоль, 0,2 экв.) в ацетоне (30 мл) добавляли водный раствор бикарбоната натрия (30 мл) при 0 °С. Добавляли гипохлорит натрия (5,60 г, 9,78 ммоль, 3,5 экв., 13%). Смесь перемешивали в течение 6 ч при 0 °С. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл) и водный слой подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (2 М). Водный слой экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-1-лямбда6,2-тиазолидин-5-ил}пропановой кислоты (1,6 г, неочищенная) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 7,20–7,24 (м, 2H), 6,81–6,89 (м, 2H), 3,98–4,39 (м, 3H), 3,74–3,81 (м, 3H), 3,29–3,51 (м, 1H), 2,93–3,03 (м, 2H), 1,92–2,55 (м, 4H), 1,35–1,49 (м, 9H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 427 [M-H]⁻.

[0645] К смеси (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-{2-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диоксо-1-лямбда6,2-тиазолидин-5-ил}пропановой кислоты (1,50 г, 3,50 ммоль, 1,0 экв.), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорида (341 мг, 3,50 ммоль, 1,0 экв.), 1-гидроксибензотриазола (473 мг, 3,50 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорида (738 мг,

4,11 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли N-метилморфолин (1,77 г, 17,5 ммоль, 5. экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% – 70% в течение 50 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 49% – 53% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((2S)-1-(метокси(метил)амино)-3-(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (950 мг, 57%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 472 $[M+H]^+$.

[0646] Раствор трет-бутил((2S)-1-(метокси(метил)амино)-3-(2-(4-метоксибензил)-1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (900 мг, 1,91 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (10 мл) и H_2O (2 мл) добавляли нитрат аммония церия (IV) (3,15 г, 5,73 ммоль, 3,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп., а затем разбавляли H_2O (30 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт вносили в силикагелевую суспензию 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 3 x 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) с использованием MeOH : DCM (0% – 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 2% – 4% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил((2S)-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (460 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 352 $[M+H]^+$.

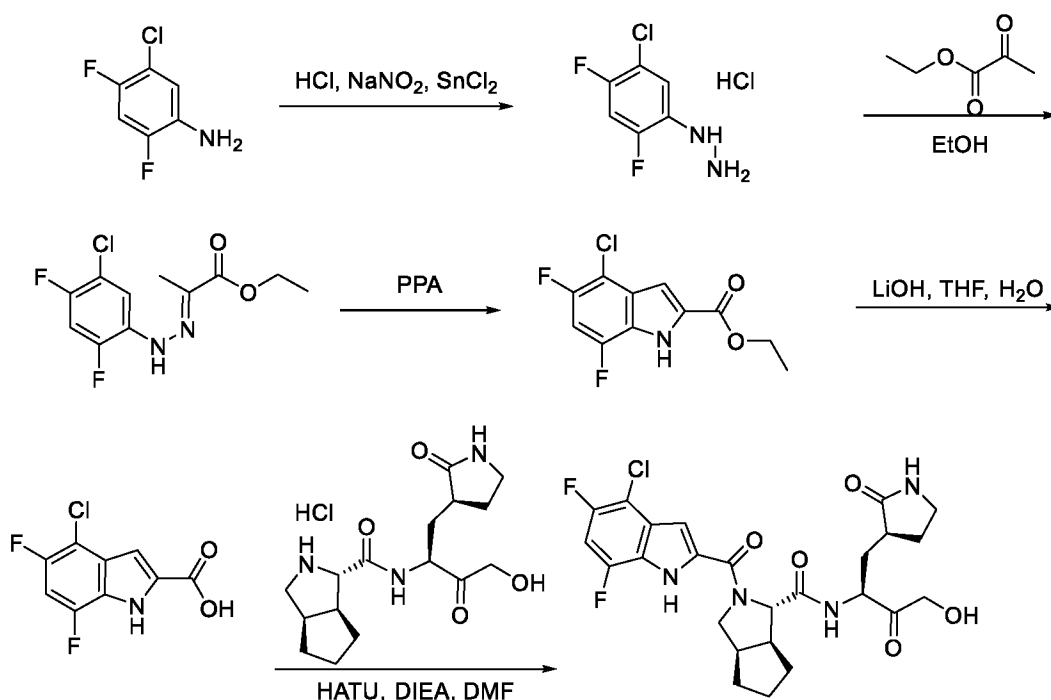
[0647] К смеси трет-бутил((2S)-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (450 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-N-метокси-N-метилпропанамида (370 мг, неочищенный) в виде красного полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 252 $[M+H]^+$.

[0648] К смеси (2S)-2-амино-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-N-метокси-N-метилпропанамида (370 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (483 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (672 мг, 1,77 ммоль, 1,2 экв.) в

DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (951 мг, 7,36 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (50 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100–200 меш (8 г). Суспензию загружали на колонку после удаления DCM. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 3 x 24 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) с использованием MeOH : DCM (0% – 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 2% – 4% MeOH : DCM были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (220 мг, 26%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 562 [M+H]⁺.

[0649] В смесь (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-1-(метокси(метил)амино)-1-оксопропан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (70,0 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли алюмотетрагидрид лития (0,1 мл, 0,237 ммоль, 1,9 экв., 2,5 М в ТГФ) при -5 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -5 °С и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: Вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 23% В до 53% В в течение 7 мин, 53% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 6;) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((2S)-1-(1,1-диоксидоизотиазолидин-5-ил)-3-оксопропан-2-ил)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (2,6 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 503 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 144
СОЕДИНЕНИЕ 143



[0650] К раствору 5-хлор-2,4-дифторанилина (3,42 г, 20,9 ммоль, 1,0 экв.) в соляной кислоте (63 мл) добавляли нитрит натрия (1,51 г, 22,0 ммоль, 1,05 экв.) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °С. По каплям добавляли раствор дигидрата хлорида олова (14,2 г, 62,7 ммоль, 3,0 экв.) в соляной кислоте (52 мл, 18 М) при -30 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при -20 °С, нагревали до комн. темп. и фильтровали с получением (5-хлор-2,4-дифторфенил)гидразина гидрохлорида (4,0 г, неочищенный). ЖХМС (ИЭР, m/z): 179 $[M+H]^+$.

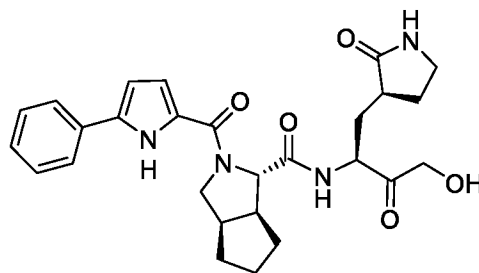
[0651] К раствору (5-хлор-2,4-дифторфенил)гидразина гидрохлорида (4,50 г, 20,9 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) по каплям добавляли этилпируват (2,55 г, 22,0 ммоль, 1,05 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (10 : 90) с получением этил(2E)-2-[2-(5-хлор-2,4-дифторфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата (900 мг, 15%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,48 (с, 1H), 7,56–7,64 (м, 1H), 7,47–7,54 (м, 1H), 4,19–4,25 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,25–1,30 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 277 $[M+H]^+$.

[0652] Смесь этил(2E)-2-[2-(5-хлор-2,4-дифторфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата (100 мг, 0,361 ммоль, 1,0 экв.) и полифосфорной кислоты (5 г) перемешивали в течение 5 ч при 105 °С. Реакцию гасили водой (10 мл) и смесь экстрагировали EA (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-хлор-5,7-дифтор-1H-индол-2-карбоксилата (65 мг, неочищенный). ЖХМС (ИЭР, m/z): 258 $[M-H]^-$.

[0653] К раствору этил-4-хлор-5,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоксилата (65,0 мг, 0,250 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли гидроксид лития (24,0 мг, 1,0 ммоль, 4,0 экв., в воде 0,3 мл) при комн. темп. и смесь перемешивали в течение 2 ч при 65 °С. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-хлор-5,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (55 мг, неочищенная). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 230 [M-H]⁻.

[0654] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (77,7 мг, 0,216 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-хлор-5,7-дифтор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (50,0 мг, 0,216 ммоль, 1,0 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (94,4 мг, 0,248 ммоль, 1,15 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (139 мг, 1,08 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 45% В в течение 10 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 7,97) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-5,7-дифтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (2,7 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 537 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 145
СОЕДИНЕНИЕ 144

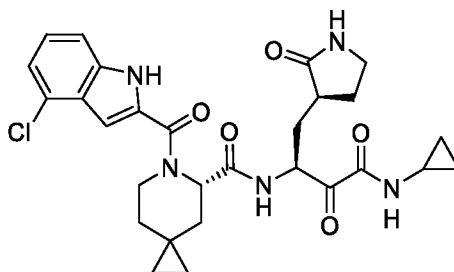


[0655] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 5-фенил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту (58,4 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x

20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 47% В в течение 10 мин, 47% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,7) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-(5-фенил-1Н-пиррол-2-карбонил)-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксиамида (10,4 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 493 $[M+H]^+$.

10

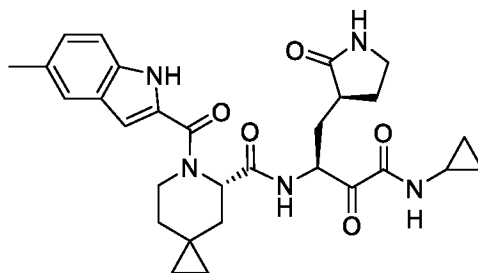
ПРИМЕР 146
СОЕДИНЕНИЕ 145



[0656] Соединение 145 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-хлор-1Н-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 552 $[M-H]^-$.

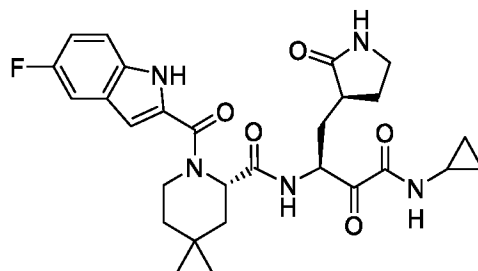
15

ПРИМЕР 147
СОЕДИНЕНИЕ 146



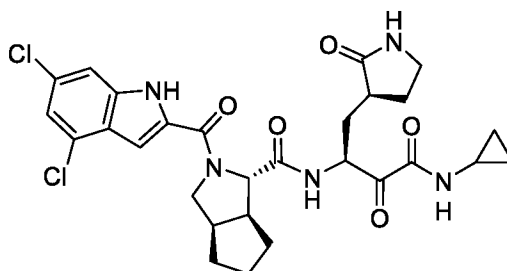
20 [0657] Соединение 146 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 5-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 532 $[M-H]^-$.

ПРИМЕР 148
СОЕДИНЕНИЕ 147



5 [0658] Соединение 147 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 5-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 538 [M+H]⁺.

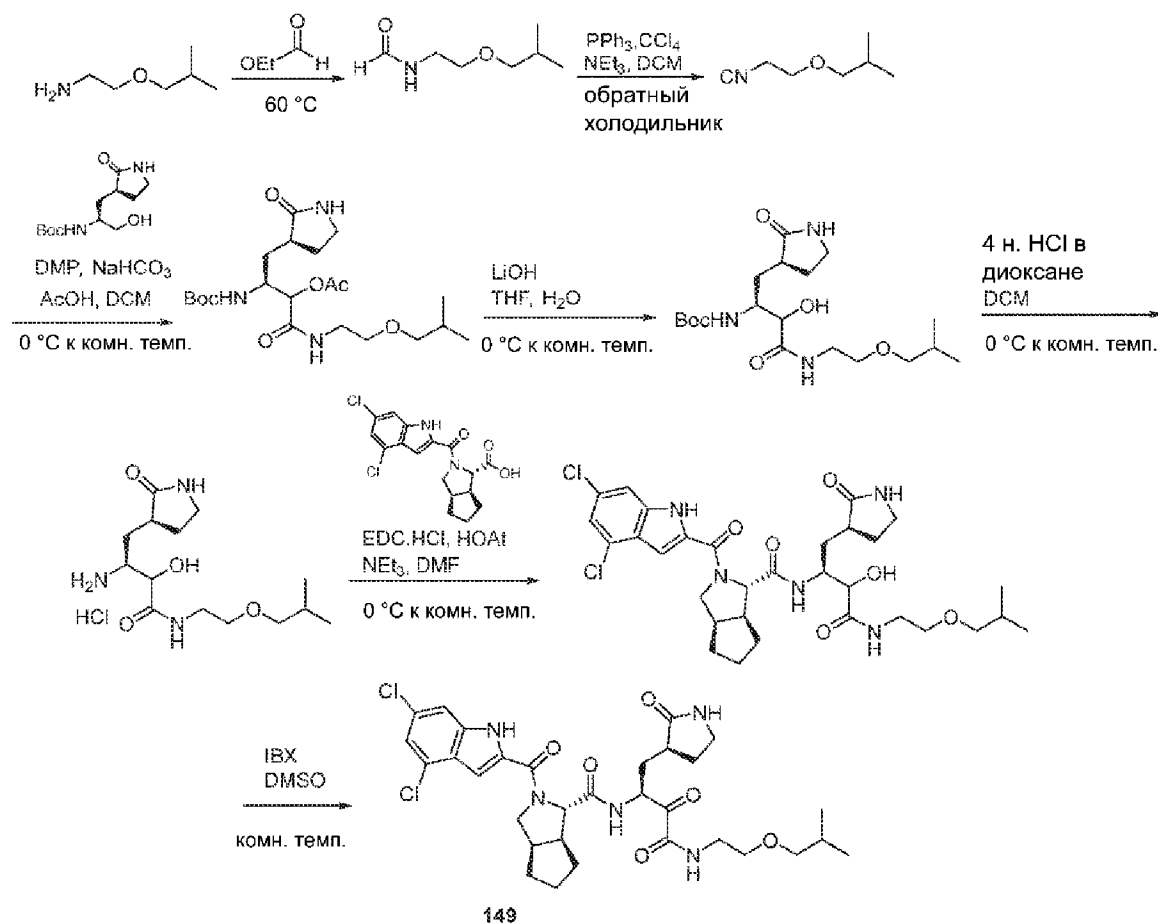
ПРИМЕР 149
СОЕДИНЕНИЕ 148



10 [0659] Соединение 148 получали аналогично описанному для соединения 140, используя (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновую кислоту вместо (S)-6-(трет-бутоксикарбонил)-6-азаспиро[2.5]октан-5-карбоновой кислоты и 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 588 [M+H]⁺.

15

ПРИМЕР 150
СОЕДИНЕНИЕ 149



149

[0660] Смесь 2-изобутоксизтан-1-амина (0,900 г, 7,62 ммоль, 1,0 экв.) и этилформиата (10 мл, 76,9 ммоль, 10,0 экв.) нагревали при 60°C в течение 16 ч и смесь концентрировали при пониженном давлении с получением N-(2-изотоксизтил)формамида (0,9 г, 81%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 8,20 (д, 1H), 6,09 (уш. с, 1H), 3,45–3,55 (м, 4H), 3,18–3,22 (м, 2H), 1,80–1,90 (м, 1H), 0,91 (д, 6H).

[0661] К раствору N-(2-изобутоксизтил)формамида (900 мг, 6,21 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл), охлажденному до 0°C , добавляли PPh_3 (3,26 г, 12,4 ммоль, 2,0 экв.), CCl_4 (1,2 мл, 12,4 ммоль, 2,0 экв.) и NEt_3 (1,7 мл, 12,4 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения до комн. темп. добавляли пентан и фильтровали нерастворимые материалы. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (на бане с ротационным испарителем при комн. темп.) с получением 1-(2-изоцианозетокси)-2-метилпропана (600 мг, 77%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м. д. 3,60–3,65 (м, 2H), 3,52–3,58 (м, 2H), 3,26 (д, 2H), 1,82–1,93 (м, 1H), 0,92 (д, 6H).

[0662] К раствору трет-бутил((S)-1-гидроксиз-3-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)пропан-2-ил)карбамата (300 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли NaHCO_3 (98 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) и периодинан Десса-Мартина (492 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в

течение 2 ч. После охлаждения до 0 °С добавляли AcOH (0,19 мл, 3,48 ммоль, 3,0 экв.) и 1-(2-изоцианоэтокси)-2-метилпропан (221 мг, 1,74 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли 10% MeOH в DCM (20 мл) и промывали насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 5%) в DCM с получением (6S)-2,2,14-триметил-4,8-диоксо-6-(((S)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-3,12-диокса-5,9-дизапентадекан-7-илацетата (400 мг, 77%) в виде белого масла. ЖХМС (ИЭР, m/z): 444 [M+H]⁺.

[06663] К раствору (6S)-2,2,14-триметил-4,8-диоксо-6-(((S)-2-оксопирролидин-3-ил)метил)-3,12-диокса-5,9-дизапентадекан-7-ил ацетата (430 мг, 0,971 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4,3 мл) и воде (4,3 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли LiOH (46 мг, 1,94 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с использованием градиента MeOH (от 1 до 10%) в DCM с получением трет-бутил((2S)-3-гидрокси-4-((2-изобутоксипропил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (300 мг, 77%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 402 [M+H]⁺.

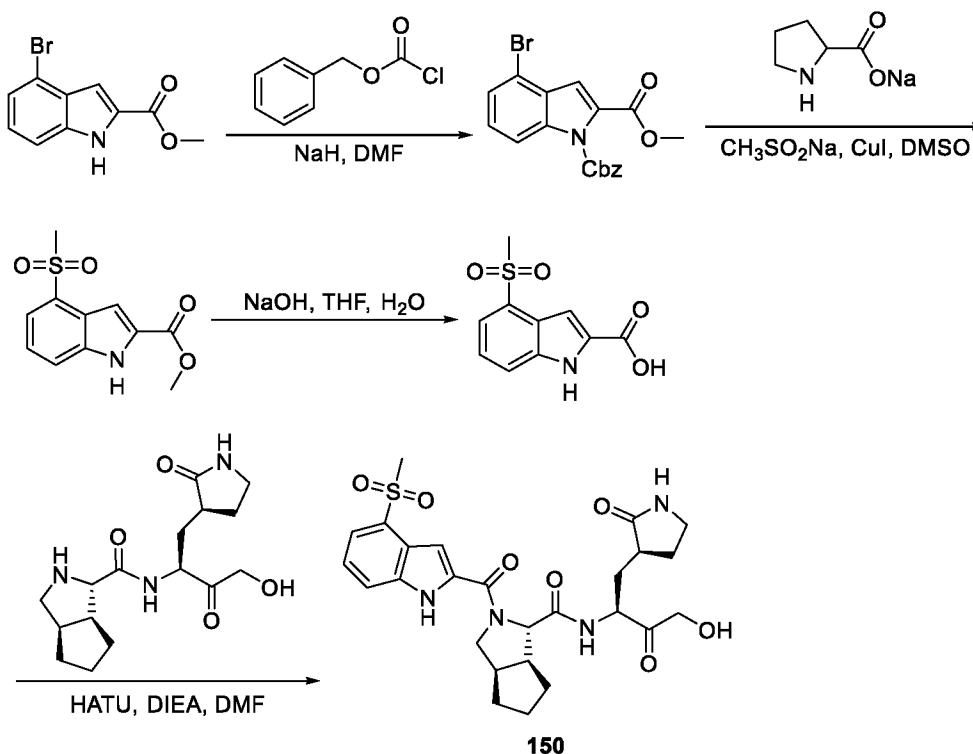
[06664] К раствору трет-бутил((2S)-3-гидрокси-4-((2-изобутоксипропил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)карбамата (300 мг, 0,747 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли 4 н. HCl в диоксане (0,747 мл, 2,99 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч, а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с Et₂O и твердое вещество фильтровали с получением (3S)-3-амино-2-гидрокси-N-(2-изобутоксипропил)-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида гидрохлорида (190 мг, 75%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 302 [M+H]⁺.

[06665] К раствору (3S)-3-амино-2-гидрокси-N-(2-изобутоксипропил)-4-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутанамида гидрохлорида (182 мг, 0,539 ммоль, 1,1 экв.) и (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,490 ммоль, 1,0 экв., получена аналогично (1S,3aR,6aS)-2-(4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоте в примере 15) в DMF (2 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли EDC·HCl (187 мг, 0,975 ммоль, 2,0 экв.), HOAt (67 мг, 0,496 ммоль, 1,0 экв.) и Et₃N (0,20 мл, 1,47 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (3 x 10 мл). Органические фазы объединяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 12 г) с использованием градиента MeOH (от 0 до 8%) в DCM с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-((2S)-3-гидрокси-4-((2-изобутоксипропил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (160 мг, 50%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 650 [M+H]⁺.

[06666] К раствору (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-((2S)-3-гидрокси-4-((2-изобутоксипропил)амино)-4-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-

ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (100 мг, 0,154 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (129 мг, 0,462 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 6 часов. Добавляли 2-иодоксибензойную кислоту (43 мг, 0,154 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Смесь разбавляли EA (50 мл) и промывали насыщ. NaHCO_3 . Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: X-SELECT-C18, 19×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM NH_4HCO_3 в воде, подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 17 мл/мин; градиент: от 10% В до 60% В в течение 8 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-((2-изобутоксипропил)амино)-3,4-диоксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (31 мг, 31%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (500 МГц, 362K, $\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 11,73 (уш. с, 1H), 8,47 (уш. с, 1H), 8,08–8,22 (м, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,28–7,34 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 6,84–6,92 (м, 1H), 4,90–5,10 (м, 1H), 4,50–4,68 (м, 1H), 3,90–4,12 (м, 1H), 3,65–3,75 (м, 1H), 3,40–3,48 (м, 2H), 3,22–3,35 (м, 2H), 3,08–3,20 (м, 4H), 2,60–2,80 (м, 2H), 2,10–2,30 (м, 1H), 1,90–2,00 (м, 2H), 1,48–1,88 (м, 9H), 0,83 (д, 6H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 648 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ПРИМЕР 151
СОЕДИНЕНИЕ 150



[0667] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил-4-бром-1H-индол-2-карбоксилат (2 г, 7,87 ммоль, 1,0 экв.), DMF (40 мл) и NaH (0,630 г, 60% в минеральном масле, 15,7 ммоль,

2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Добавляли бензилхлорформат (2,69 г, 15,7 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (3 : 7) с получением 1-бензил-2-метил-4-броминдол-1,2-дикарбоксилата (2,9 г, 85%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 388 $[M+H]^+$.

[0668] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 1-бензил-2-метил-4-броминдол-1,2-дикарбоксилат (1 г, 2,57 ммоль, 1,0 экв.), пирролидин-2-карбоксилат натрия (741 мг, 5,41 ммоль, 2,1 экв.), метансульфинат натрия (815 мг, 7,98 ммоль, 3,1 экв.) и DMSO (20 мл), иодид меди (I) (1,52 г, 7,98 ммоль, 3,1 экв.). Раствор перемешивали в течение ночи при 130 °С в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (50 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (3 : 7) с получением 1-бензил-2-метил-4-метансульфонилиндол-1,2-дикарбоксилата (480 мг, 46%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12,65 (с, 1H), 7,90–7,79 (м, 1H), 7,68–7,70 (м, 1H), 7,61–7,36 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,24 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 254 $[M+H]^+$.

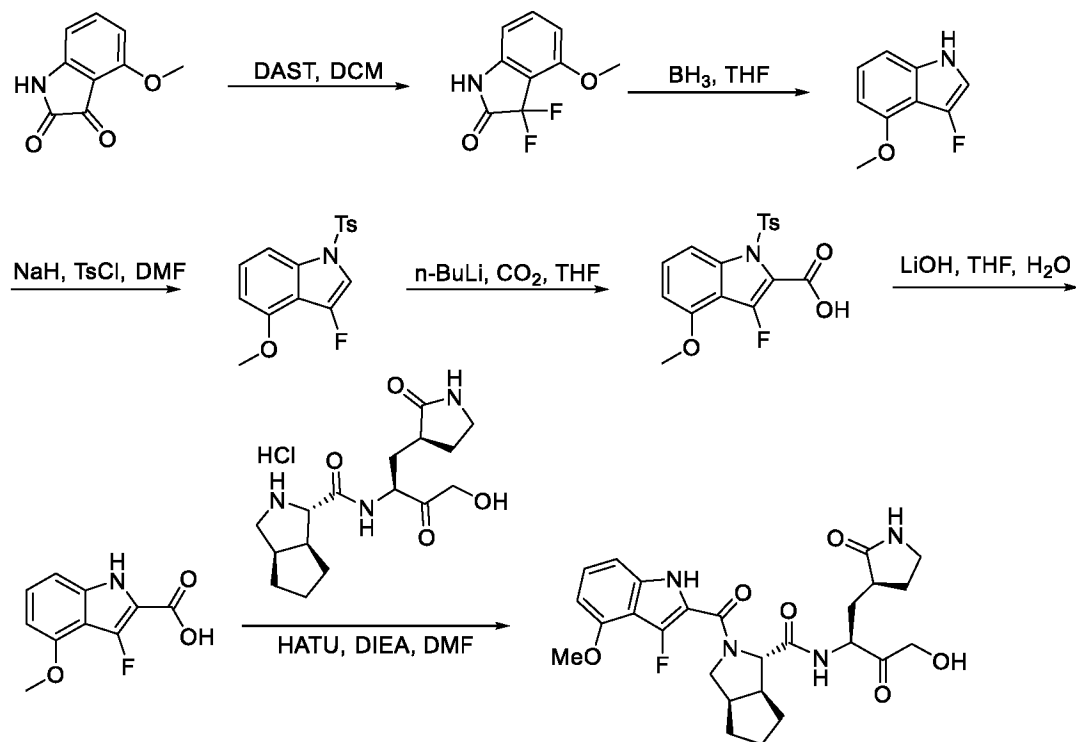
[0669] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали метил 4-метансульфонил-1H-индол-2-карбоксилат (200 мг, 0,790 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (4 мл), H₂O (4 мл). По каплям добавляли NaOH (189 мг, 4,74 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метансульфонил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (180 мг, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 240 $[M+H]^+$.

[0670] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-метансульфонил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (60 мг, 0,251 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (81,1 мг, 0,251 ммоль, 1,0 экв.), DMF (3 мл), NATU (133, мг, 0,351 ммоль, 1,4 экв.) и DIEA (97,2 мг, 0,753 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (10 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 36% В в течение 10 мин, 36% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,68. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-

ил]бутан-2-ил]-2-(4-метансульфонил-1Н-индол-2-карбонил)-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (5,1 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 545 $[M+H]^+$.

5

ПРИМЕР 152
СОЕДИНЕНИЕ 151



[0671] В круглодонную колбу объемом 100 мл помещали 4-метоксииндолин-2,3-дион (600 мг, 3,39 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл). Добавляли трифторид диэтиламинсера (4,09 г, 25,4 ммоль, 7,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 д. при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 4) с получением 3,3-дифтор-4-метоксииндолин-2-она (100 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,12 (с, 1H), 7,48 (т, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J = 8,7$ Гц, 1H), 6,52–6,61 (м, 1H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 198 $[M-H]^-$.

[0672] В вialу объемом 8 мл помещали 3,3-дифтор-4-метоксииндолин-2-он (300 мг, 1,51 ммоль, 1,0 экв.) и ТГФ (10 мл). Раствор комплекса боргидрид тетрагидрофуран 1 М в ТГФ (6,03 мл, 6,02 ммоль, 4,0 экв.) добавляли при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-метокси-1Н-индола (270 мг, неочищенный) в виде темно-зеленого масла. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ

10,78 (с, 1H), 7,14 (т, $J = 2,7$ Гц, 1H), 7,02 (т, $J = 8,0$ Гц, 1H), 6,90–6,93 (м, 1H), 6,49 (д, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 166 $[M+H]^+$.

5 [0673] В пробирку объемом 40 мл помещали 3-фтор-4-метокси-1H-индол (270 мг, 1,14 ммоль, 1,0 экв.), DMF (7 мл). Добавляли гидрид натрия (68,6 мг, 1,72 ммоль, 1,5 экв., 60% в минеральном масле) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С. Добавляли тозил хлорид (436 мг, 2,29 ммоль, 2,0 экв.) и затем смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 5) с получением 3-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-индола (240 мг, 61%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3-d$) δ 7,71–7,78 (м, 2H), 7,62–7,64 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,22–7,27 (м, 3H), 6,68 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,37 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 320 $[M+H]^+$.

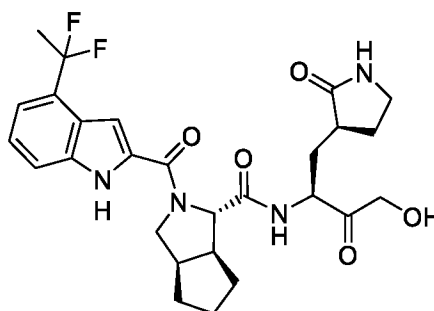
15 [0674] В виалу объемом 40 мл помещали 3-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-индол (250 мг, 0,783 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота. Добавляли $n-BuLi$ (0,33 мл, 2,5 М в гексане, 0,822 ммоль, 1,05 экв.) по каплям при -75 °С. Смесь перемешивали в течение 30 мин при -75 °С. CO_2 барботировали через реакционную смесь в течение 15 мин при -75 °С. Смесь подогревали до комн. темп. Реакционную смесь гасили водой (10 мл). Смесь очищали с помощью колонки C18 с $MeCN : H_2O$ (1 : 1) с получением 3-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (210 мг, 70%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,93 (с, 1H), 7,71–7,80 (м, 2H), 7,56–7,60 (м, 1H), 7,48 (т, $J = 8,3$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J = 8,1$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J = 8,1$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,33 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 364 $[M+H]^+$.

20 [0675] Во флакон объемом 8 мл загружали 3-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (180 мг, 0,495 ммоль, 1,0 экв.), гидроксид лития (119 мг, 4,95 ммоль, 10,0 экв.), ТГФ (1,2 мл) и H_2O (3,6 мл). Смесь перемешивали в течение 2 дней при 60 °С. Значение pH раствора довели до 5 конц. соляной кислотой (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 80%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 13,07 (с, 1H), 11,50 (с, 1H), 7,19 (т, $J = 8,1$ Гц, 1H), 6,92–6,96 (м, 1H), 6,53 (д, $J = 7,7$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 208 $[M-H]^-$.

30 [0676] В виалу объемом 8 мл помещали 3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (60 мг, 0,287 ммоль, 1,0 экв.), N,N,N',N' -тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (164 мг, 0,430 ммоль, 1,5 экв.), DMF (3 мл) и N,N -диизопропилэтиламин (111 мг, 0,861 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (82,6 мг, 0,230 ммоль, 0,8 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20

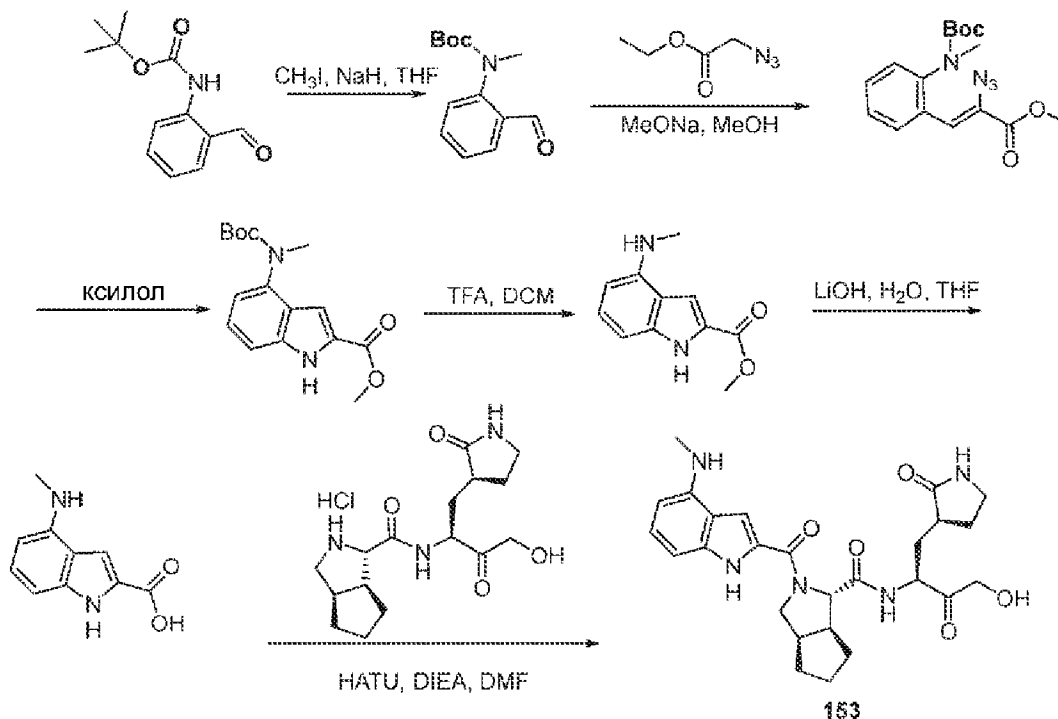
мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки C18 со смесью MeCN : H₂O (0,05% TFA) (3 : 7) с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 47% В в течение 7 мин, 47% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,27. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-2-(3-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (4,7 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 515 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 153 СОЕДИНЕНИЕ 152



[0677] К перемешиваемой смеси 4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (64,0 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат (140 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (147 мг, 1,14 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (20 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (350 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 24% В до 40% В в течение 10 мин, 40% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,82) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-(1,1-дифторэтил)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (9,7 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,58 (с, 1H), 8,35–8,39 (м, 1H), 7,54–7,56 (м, 1H), 7,16–7,26 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 4,69–4,76 (м, 1H), 4,38–4,60 (м, 2H), 3,95–4,24 (м, 3H), 3,68–3,71 (м, 1H), 3,05–3,17 (м, 2H), 2,69–2,85 (м, 1H), 2,55–2,68 (м, 1H), 2,17–2,35 (м, 1H), 1,41–2,09 (м, 13H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 531 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 154
СОЕДИНЕНИЕ 153



5 **[0678]** К раствору трет-бутил-N-(2-формилфенил)карбамата (1,50 г, 6,78 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли гидрид натрия (542 мг, 13,6 ммоль, 2,0 экв., 60% в минеральном масле) и перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Добавляли иодметан (1,25 г, 8,81 ммоль, 1,3 экв.) и смесь перемешивали в течение 7 ч при 0 °С. Реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью EtOAc : PE (3 : 97) с получением трет-бутил-N-(2-формилфенил)-N-метилкарбамата (1,07 г, 66%).

15 **[0679]** К раствору метоксида натрия (0,980 г, 18,2 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) по каплям добавляли смесь трет-бутил-N-(2-формилфенил)-N-метилкарбамата (1,07 г, 4,55 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,35 г, 18,2 ммоль, 4,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 3 ч при -10 °С, а затем реакционную смесь гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью EtOAc : PE (4 : 96) с получением метил-2-азидо-3-{2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]фенил}проп-2-еноата (300 мг, 20%). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 331 [M-H]⁻.

20 **[0680]** Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-{2-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]фенил}проп-2-еноата (300 мг, 0,901 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (3 мл) перемешивали в течение ночи при 120 °С и затем

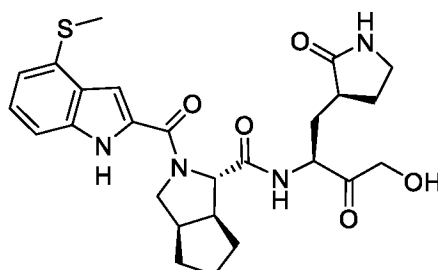
концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью ТСХ (подвижная фаза: EtOAc : PE (1 : 16); R_f = 0,6; детектирование: УФ) с получением метил-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-1H-индол-2-карбоксилата (134 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,06 (с, 1H), 7,22–7,37 (м, 2H), 6,88–7,00 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

[0681] К раствору метил-4-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-1H-индол-2-карбоксилата (130 мг, 0,427 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2,5 мл) добавляли трифторацетальдегид (0,5 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-(метиламино)-1H-индол-2-карбоксилата (90 мг, неочищенный). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 205 [M+H]⁺.

[0682] К раствору метил-4-(метиламино)-1H-индол-2-карбоксилата (120 мг, 0,588 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 мл) добавляли гидроксид лития (70,4 мг, 2,94 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-(метиламино)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (80 мг, неочищенная). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 191 [M+H]⁺.

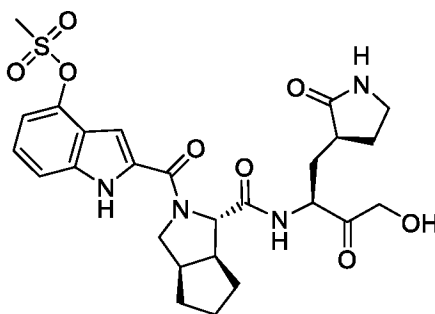
[0683] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-(метиламино)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (64,9 мг, 0,341 ммоль, 1,2 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (183 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (1 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 19 * 250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 15% В до 30% В в течение 10 мин, 30% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,88) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-2-[4-(метиламино)-1H-индол-2-карбонил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (26,8 мг, 18%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 496 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 155
СОЕДИНЕНИЕ 154



[0684] В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали 4-(метилсульфанил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (60 мг, 0,288 ммоль, 1,0 экв.), DMF (5 мл), N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (165 мг, 0,434 ммоль, 1,5 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (112 мг, 0,870 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 20 мин при комн. темп. Добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (102 мг, 0,318 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Реакцию гасили водой (10 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ с использованием следующих параметров градиента: колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 33% В до 38% В в течение 10 мин, 38% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,5. В результате очистки получали (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-(метилтио)-1H-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (2,2 мг, 2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 513 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 156
СОЕДИНЕНИЕ 155



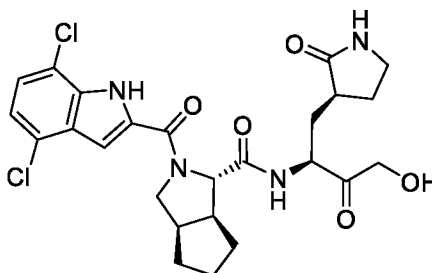
[0685] К раствору метил-4-гидрокси-1H-индол-2-карбоксилата (130 мг, 0,680 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли триэтиламин (138 мг, 1,360 ммоль, 2,0 экв.) и метансульфонилхлорид (110 мг, 0,952 ммоль, 1,4 экв.), перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. и

реакцию гасили водой (1 мл). Полученную смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 2 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью DCM : MeOH (99 : 1) с получением метил-4-(метансульфонилокси)-1H-индол-2-карбоксилата (154 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,27–12,39 (м, 1H), 7,42–7,49 (м, 1H), 7,30–7,37 (м, 1H), 7,23–7,28 (м, 1H), 7,06–7,12 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,47 (с, 3H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 270 [M+H]⁺.

[0686] К раствору метил-4-(метансульфонилокси)-1H-индол-2-карбоксилата (140 мг, 0,520 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид лития (62,3 мг, 2,600 ммоль, 5,0 экв., в 2 мл воды) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. Смесь подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 М) и экстрагировали EA (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенной 4-(метансульфонилокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (уш., 1H), 12,02–12,23 (м, 1H), 7,39–7,49 (м, 1H), 7,25–7,35 (м, 1H), 7,13–7,20 (м, 1H), 7,03–7,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H).

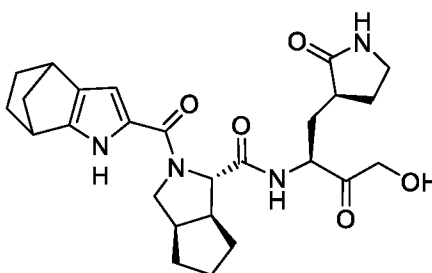
[0687] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-(метансульфонилокси)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (76,3 мг, 0,298 ммоль, 1,05 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (1 мл). Полученную смесь экстрагировали EA (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 32% В в течение 10 мин, выдерживание 1 мин, 32%В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 10,08) с получением 2-[(1S,3aR,6aS)-1-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбонил]-1H-индол-4-илметансульфоната (44,9 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) 11,67 (с, 1H), 8,19–8,60 (м, 1H), 7,40–7,50 (м, 1H), 7,28–7,39 (м, 1H), 7,16–7,26 (м, 1H), 7,01–7,11 (м, 1H), 6,87–7,00 (м, 1H), 4,71–4,83 (м, 1H), 4,36–4,61 (м, 2H), 4,00–4,35 (м, 3H), 3,72 (уш., 1H), 3,38 (с, 3H), 3,08–3,25 (м, 2H), 2,70–2,90 (м, 1H), 2,57–2,70 (м, 1H), 1,37–2,43 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 561 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 157
СОЕДИНЕНИЕ 156



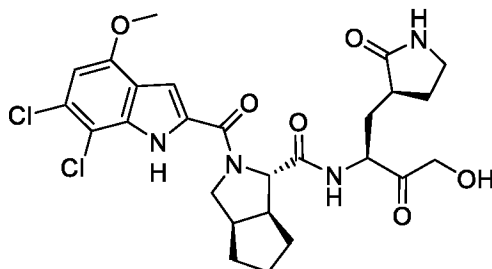
[0688] К перемешиваемой смеси 4,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (65,0 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[С]пиррол-1-карбоксамидагидрохлорида (101 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли O-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуруния гексафторфосфат (139 мг, 0,370 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (128 мг, 0,990 ммоль, 3,5 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (15 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 40 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (дихлорметан : метанол = 10 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (70 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колодка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 24% В до 40% В в течение 13 мин, 40% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 10,1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (10,5 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,68 (с, 1H), 8,40–8,42 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,23–7,26 (м, 1H), 7,09–7,13 (м, 1H), 6,88 (уш., 1H), 4,70–4,95 (м, 1H), 4,37–4,57 (м, 2H), 3,76–4,24 (м, 3H), 3,58–3,72 (м, 1H), 3,00–3,23 (м, 2H), 2,58–2,78 (м, 2H), 1,36–2,40 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 535 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 158
СОЕДИНЕНИЕ 157



[0689] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-2(6),4-диен-4-карбоновую кислоту (50,2 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.), N,N,N',N'-тетраметилхлорформамидиния гексафторфосфат (103 мг, 0,368 ммоль, 1,3 экв.) и N-метилимидазол (186 мг, 2,264 ммоль, 8,0 экв.) и перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (1 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 5 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 22% В до 52% В в течение 7 мин, 52% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 6) с получением (1S,3aR,6aS)-2-{3-азатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дека-2-(6),4-диен-4-карбонил}-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (2,4 мг, 1,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 10,72 (с, 1H), 8,17–8,20 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,18–6,25 (м, 1H), 4,05–4,86 (м, 5H), 3,70–3,91 (м, 1H), 3,38–3,60 (м, 1H), 3,10–3,35 (м, 2H), 2,55–2,71 (м, 1H), 2,44–2,54 (м, 1H), 1,24–2,35 (м, 17H), 0,79–0,90 (м, 2H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 483 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 159
СОЕДИНЕНИЕ 158



[0690] В вialу объемом 100 мл помещали метоксид натрия (1,05 г, 19,5 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл). 4,5-Дихлор-2-метоксибензальдегид (1,00 г, 4,89 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,52 г, 19,5 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли в течение 1,5 часов при -10 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -10 °С и затем выливали в ледяную воду (15 мл). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагелевой колонке со смесью ЕА : РЕ (1 : 13) с получением метил-2-азидо-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноата (270 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,30 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 3,58–3,97 (м, 6H).

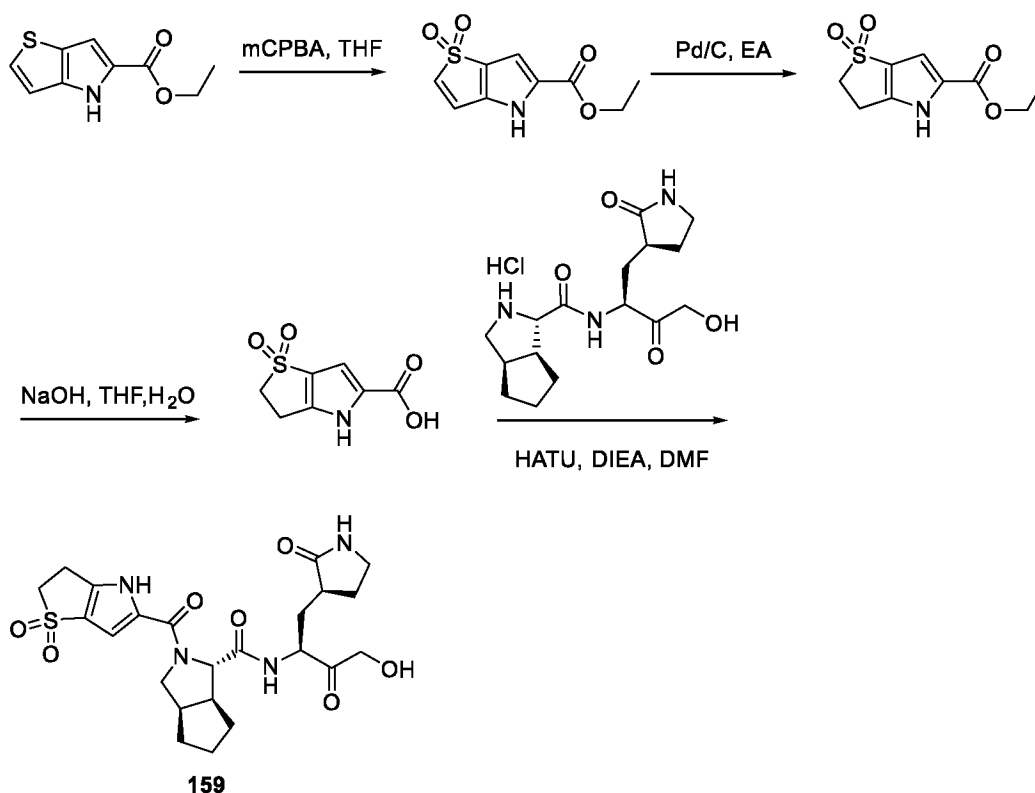
[0691] В вialу объемом 50 мл помещали метил-2-азидо-3-(4,5-дихлор-2-метоксифенил)проп-2-еноат (270 мг, 0,894 ммоль, 1,0 экв.), ксилол (4 мл) в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч

при 120 °С. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-6,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилата (220 мг, 72%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,22 (уш., 1Н), 7,16–7,18 (м, 1Н), 6,81 (с, 1Н), 3,95 (с, 3Н), 3,87 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 272 [М-Н]⁺.

- 5 **[0692]** В круглодонную колбу объемом 50 мл помещали метил-6,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксилат (245 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.), ТГФ (3 мл), NaOH (107 мг, 2,68 ммоль, 3,0 экв.) и воду (3 мл). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Добавляли воду (2 мл) и смесь промывали ЕА (3 x 10 мл). Объединенные органические слои отбрасывали. Значение рН водной фазы доводили до 4 соляной кислотой (1 моль/л). Полученный раствор экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (180 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,11 (уш., 1Н), 12,20 (с, 1Н), 7,12 (с, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 3,87 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 258 [М-Н]⁺.
- 10

- [0693]** К раствору 6,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (81 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат (140 мг, 0,37 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (220 мг, 1,7 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин и добавляли (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (91,6 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С и реакцию гасили водой (3 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XBridge Shield RP18 OBD, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 46% В в течение 10 мин, 46% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 7,67) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6,7-дихлор-4-метокси-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (46,3 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 565 [М+Н]⁺.
- 15
- 20
- 25

ПРИМЕР 160
СОЕДИНЕНИЕ 159



[0694] К перемешиваемой смеси этил-4Н-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (2,00 г, 10,2 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (7,95 г, 46,1 ммоль, 4,5 экв.) частями при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 6 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 200 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 80 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1,1-диоксо-4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (8 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 226 [М-Н]⁻.

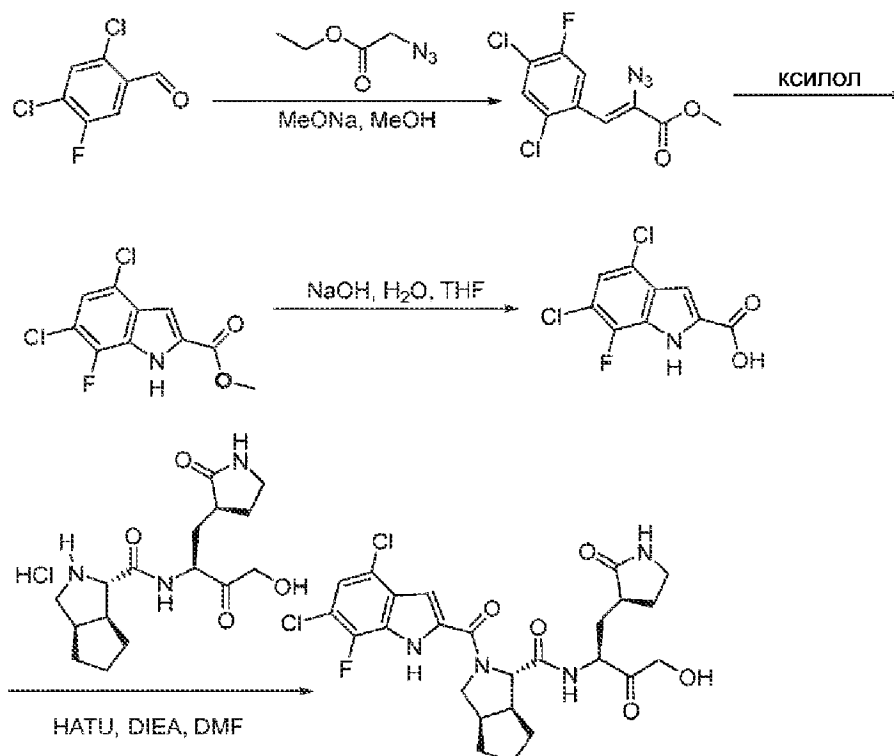
[0695] К перемешиваемой смеси этил-1,1-диоксо-4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (8 г, неочищенный) в ЕА (80 мл) добавляли 10%-й палладий на активированном угле (251 мг) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. в атмосфере водорода и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ЕА (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюировали смесью дихлорметан : метанол (49 : 1) с получением этил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (400 мг) в виде желтого твердого вещества. Остаток очищали ТСХ со смесью РЕ : ЕА (1 : 3) с получением этил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1λ6-тиено[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата (230 мг) в виде желтого твердого вещества. Остаток растворяли в ЕА (30 мл) и воде (20 мл). Остаток подщелачивали до pH = 8

насыщ. раствором бикарбоната натрия (водн.). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоксилата (120 мг, 13%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 9,48–9,60 (м, 1Н), 7,00–7,04 (м, 1Н), 4,35–4,40 (м, 2Н), 3,85–3,90 (м, 2Н), 3,32–3,36 (м, 2Н), 1,38–1,41 (м, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 228 [М-Н]⁺.

[0696] К перемешиваемой смеси этил-1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоксилата (120 мг, 0,523 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли гидроксид натрия (126 мг, 3,14 ммоль, 6,0 экв.) в воде (2 мл) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 4 ч при 50 °С и разбавляли водой (10 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (2 x 20 мл). Водные слои подкисляли до pH = 3 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты (87 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 200 [М-Н]⁺.

[0697] К перемешиваемой смеси 1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбоновой кислоты (47,0 мг, 0,234 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (84,1 мг, 0,234 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (8 мл) добавляли О-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (115 мг, 0,304 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (121 мг, 0,936 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (3 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ТСХ со смесью дихлорметан : метанол (9 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-{1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбонил}-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: АСН; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 20% В до 22% В в течение 10 мин, 22% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 8) с получением (1S,3aR,6aS)-2-{1,1-диоксо-2Н,3Н,4Н-1лямбдаб-тиено[3,2-б]пиррол-5-карбонил}-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (10,8 мг, 9%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-d₆) δ 11,83 (уш., 1Н), 8,32 (уш., 1Н), 7,35 (с, 1Н), 6,73 (уш., 1Н), 4,73 (уш., 1Н), 4,38–4,44 (м, 2Н), 4,09–4,22 (м, 2Н), 3,84–4,10 (м, 1Н), 3,70–3,75 (м, 2Н), 3,55–3,60 (м, 1Н), 3,10–3,20 (м, 4Н), 2,65–2,78 (м, 1Н), 2,50–2,62 (м, 1Н), 1,41–2,35 (м, 11Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 507 [М+Н]⁺.

ПРИМЕР 161
СОЕДИНЕНИЕ 160



[0698] К раствору метанолат натрия (3,73 г, 20,7 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (20 мл) добавляли раствор 2,4-дихлор-5-фторбензальдегида (1,00 г, 4,90 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,68 г, 20,7 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при -10 °С, а затем реакционную смесь гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.

Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 6 × 12 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием EA : PE (0% ~ 10% в течение мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 6% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-(2,4-дихлор-5-фторфенил)проп-2-еноата (420 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 8,14–8,18 (м, 1H), 7,48–7,50 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 3,97 (с, 3H).

[0699] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-(2,4-дихлор-5-фторфенил)проп-2-еноата (420 мг, 1,45 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (1 г). Суспензию

загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 20% в течение мин) в качестве элюента. Собранные фракции при 12% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций. Эти фракции объединяли и концентрировали при 5 пониженном давлении с получением метил-4,6-дихлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,14 (с, 1H), 7,70–7,13 (м, 1H), 7,17–7,19 (м, 1H), 3,91 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 260 [M-H]⁻.

[0700] К смеси метил-4,6-дихлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,763 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли гидроксид натрия (153 мг, 3,82 ммоль, 5,0 экв., в 0,3 мл воды). Смесь 10 перемешивали в течение ночи при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. рН доводили до 3 с помощью 2 М HCl. Смесь экстрагировали ЕА (3 × 20 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,6-дихлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (110 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 13,43 (с, 1H), 12,97 (с, 1H), 7,7–7,39 (м, 1H), 7,11–7,13 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 246 [M-H]⁻. 15

[0701] К смеси имидазо[1,2-а]пиридин-5-илглицина (86,9 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (105 мг, 0,292 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (133 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в 20 DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (113 мг, 0,876 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонка: X Bridge Prep Phenyl OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 5,32;) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,6-дихлор-7-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида 25 (20,0 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 12,35 (уш., 1H), 8,41 (уш., 1H), 7,25–7,34 (м, 2H), 6,93 (уш., 1H), 4,78 (уш., 1H), 4,41–4,52 (м, 2H), 4,12–4,24 (м, 3H), 3,69 (уш., 1H), 2,95–2,96 (м, 1H), 2,92–2,95 (м, 1H), 2,62–2,74 (м, 2H), 1,60–2,29 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 553 [M+H]⁺. 30

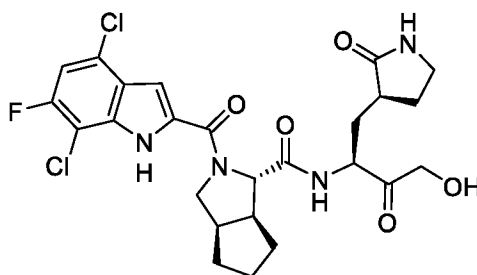
OCC(=O)C(NC(=O)[C@H]1CN2C(=O)c3c[nH]c4cc(C(F)(F)F)cc34)C21)C(=O)O

[0703] Смесь метил(2Z)-2-азидо-3-[2-хлор-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (270 мг, 0,883 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 5 ч при 120 °С и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле со смесью РЕ : ЕА (9 : 1) с получением метил-4-хлор-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (91 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 9,24 (с, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,43–7,46 (м, 1H), 7,37–7,40 (м, 1H), 4,02 (м, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 276 [M-H]⁺.

[0705] К перемешиваемой смеси 4-хлор-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (63,0 мг, 0,239 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (86,0 мг, 0,239 ммоль, 1,0 экв.) в N,N-диметилформамиде (8 мл) по каплям добавляли О-(7-аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуния гексафторфосфат (118 мг, 0,311 ммоль, 1,3 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин (123 мг, 0,956 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили

водой (15 мл) при комн. темп. Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали ТСХ со смесью дихлорметан : метанол (9 : 1) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-хлор-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонок: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 60% В в течение 10 мин, 60% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,83) с получением (1S,3aR,6aS)-2-[4-хлор-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбонил]-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (15,4 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 569 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 163
СОЕДИНЕНИЕ 162



[0706] К раствору метанолат натрия (3,73 г, 30 мас.%, 20,7 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли раствор 2,5-дихлор-4-фторбенальдегида (1 г, 5,18 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,68 г, 20,7 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали простым этиловым эфиром (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли DCM (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г). Суспензию загружали на колонку после удаления ЕА. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-(2,5-дихлор-4-фторфенил)проп-2-еноата (500 мг, 29%) в виде твердого светло-желтого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃-d) δ 8,36–8,38 (м, 1H), 7,27–7,31 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 3,80–4,00 (м, 3H).

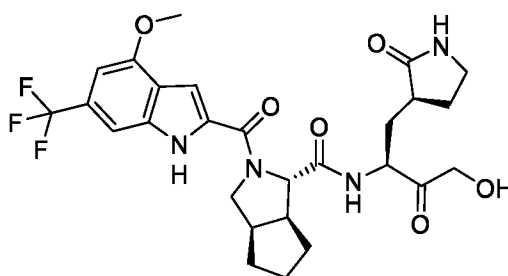
[0707] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-(2,5-дихлор-4-фторфенил)проп-2-еноата (500 мг, 1,72 ммоль, 1,0 экв.) в м-ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °С и затем концентрировали

при пониженном давлении. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 1% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4,7-дихлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,88 (м, 1Н), 7,47 (д, *J* = 8,0 Гц, 1Н), 7,18–7,28 (м, 1Н), 3,87–3,94 (м, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 260 [М-Н]⁺.

[0708] К перемешиваемой смеси метил-4,7-дихлор-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (2 мл) и Н₂О (2 мл) добавляли гидроксид лития (45,3 мг, 1,89 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С и затем подкисляли до рН = 3 соляной кислотой (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 30 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4,7-дихлор-6-фтор-2,3-дигидро-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (91 мг, неочищенная) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 246 [М-Н]⁺.

[0709] К перемешиваемой смеси 4,7-дихлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (90,9 мг, 0,366 ммоль, 1,1 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамид гидрохлорида (120 мг, 0,333 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурион гексафторфосфата (152 мг, 0,400 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (129 мг, 0,999 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт (80 мг) очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В в течение 7 мин, 70% В; длина волны: 254 нм; время удерж.1 (мин): 5,2) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-6-фтор-1Н-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1Н-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамид (26,9 мг, 14%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (уш., 1Н), 8,42 (с, 1Н), 7,51–7,13 (м, 2Н), 6,90 (уш., 1Н), 4,77 (с, 1Н), 4,29–4,77 (м, 2Н), 4,09–4,25 (м, 2Н), 3,72–4,09 (м, 1Н), 3,58–3,72 (м, 1Н), 3,12–3,38 (м, 2Н), 2,55–2,85 (м, 2Н), 1,29–2,40 (м, 11Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 553 [М+Н]⁺.

ПРИМЕР 164
СОЕДИНЕНИЕ 163



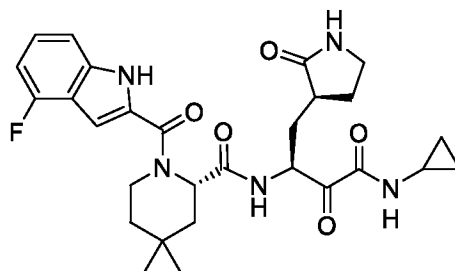
[0710] К раствору метанолат натрия (3,53 г, 19,6 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (5 мл) добавляли раствор 2-метокси-4-(трифторметил)бензальдегида (1,00 г, 4,90 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетат (2,53 г, 19,6 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (10 мл) и перемешивали при -10 °С. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °С, а затем реакционную смесь гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 50 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5 г). Суспензию загружали на хроматографическую колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 12 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) с использованием EA : PE (0% – 10% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 3% – 4% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-азидо-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (650 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃-d) δ 8,29–8,32 (м, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,25–7,26 (м, 1H), 7,10–7,11 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,94 (с, 3H).

[0711] Раствор метил-2-азидо-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (480 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 x 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) с использованием EA : PE (0% – 20% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 5% – 7% EA : PE выбирали в виде чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-метокси-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (310 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (уш., 1H), 7,37–7,38 (м, 1H), 7,17–7,18 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 4,37 (с, 3H), 4,33 (с, 3H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 272 [M-H]⁺.

[0712] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (480 мг, 1,59 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли

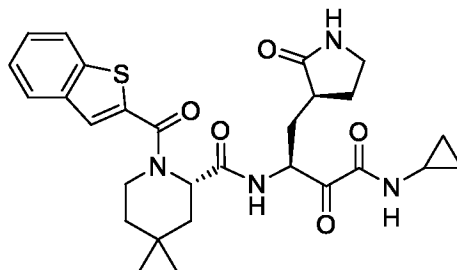
- дихлорметаном (10 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2,5 г). Суспензию загружали на хроматографическую колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 4 × 12 см, объем колонки: 120 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 80 г) и с использованием ЕА : РЕ (0% – 20% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные
- 5 фракции: Фракции при 5% – 7% ЕА : РЕ выбирали в виде чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (310 мг, 71%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,44 (уш., 1Н), 7,37–7,38 (м, 1Н), 7,17–7,18 (м, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 4,37 (с, 3Н), 4,33 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 272 [M-H]⁻.
- 10 [0713] К смеси метил-4-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,10 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли гидроксид натрия (219 мг, 5,49 ммоль, 5,0 экв., в 1 мл воды). Смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ и рН доводили до 3–4 с помощью HCl (2 М). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 10 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным
- 15 сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (180 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,68 (уш., 1Н), 12,27 (с, 1Н), 7,78 (с, 1Н), 7,37 (с, 1Н), 6,75 (с, 1Н), 3,91 (с, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 258 [M-H]⁻.
- [0714] К смеси 4-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (90,8 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.), (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (105 мг, 0,292 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфата (133 мг, 0,350 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (188 мг, 1,46 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (2 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 × 10 мл).
- 25 Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 × 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (колонка: X Select CSH Prep C18 OBD, 19 × 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 34% В до 64% В в течение 7 мин, 64% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1
- 30 (мин): 6;) с получением (1S,3aR,6aS)-N-((S)-4-гидрокси-3-оксо-1-((S)-2-оксопирролидин-3-ил)бутан-2-ил)-2-(4-метокси-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбонил)октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (9,1 мг, 5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 565 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 165
СОЕДИНЕНИЕ 164



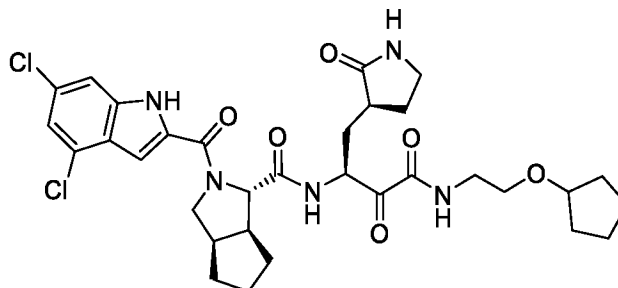
[0715] Соединение 164 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 536 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 166
СОЕДИНЕНИЕ 165



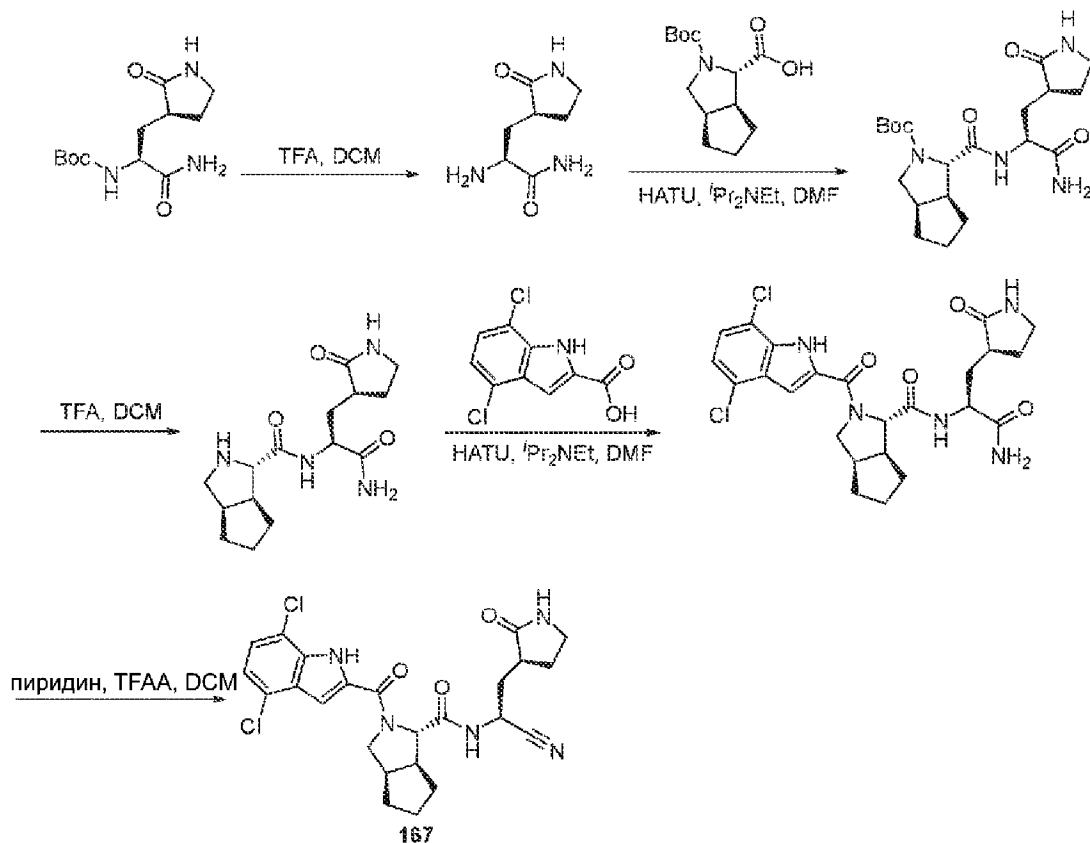
[0716] Соединение 165 получали аналогично описанному для соединения 140, используя бензо[b]тиофен-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 364К, DMSO-d₆) δ м. д. 8,34–8,43 (м, 2H), 7,93 (дд, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,37–7,48 (м, 2H), 7,35 (уш. с, 1H), 4,95–5,09 (м, 2H), 4,26 (м, 1H), 3,44 (т, 1H), 3,09–3,28 (м, 2H), 2,76 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,23 (м, 1H), 2,09 (дд, 1H), 1,81–2,03 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 1,64 (д, 1H), 0,97 (д, 1H), 0,57–0,74 (м, 4H), 0,52 (м, 1H), 0,23–0,35 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 537 [M+H]⁺. ЖХМС (ИЭР, m/z): 537 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 167
СОЕДИНЕНИЕ 166



[0717] Соединение 166 получали аналогично описанному для соединения 149, используя 2-(циклопентилокси)этан-1-амин вместо 2-изобутоксигэтан-1-амина. ЖХМС (ИЭР, m/z): 660 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 168
СОЕДИНЕНИЕ 167



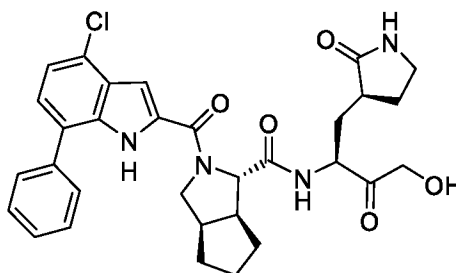
- 5 [0718] К смеси трет-бутил-N-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамата (2,00 г, 7,37 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (18 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (6 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (1,30 г, неочищенный) в виде коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 172 $[M+H]^+$.
- 10 [0719] К смеси (2S)-2-амино-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (1,30 г, 7,59 ммоль, 1,0 экв.), (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (2,13 г, 8,35 ммоль, 1,1 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетрамелиурия гексафторфосфата (3,75 г, 9,87 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (10 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (5,89 г, 45,6 ммоль, 6,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь
- 15 очищали с помощью колонки C18 со смесью CH_3CN : вода (0,05% TFA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-{[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (1,97 г, 61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 409 $[M+H]^+$.

[0720] К смеси трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[(1S)-1-карбамоил-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]карбамоил}-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (160 мг, 0,392 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-ил]формамида (120 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 309 $[M+H]^+$.

[0721] К смеси (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-ил]формамида (120 мг, 0,392 ммоль, 1,0 экв.), 4,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (90,0 мг, 0,392 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфата (194 мг, 0,510 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (3 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (203 мг, 1,57 ммоль, 4,0 экв.) при 0 °C. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. Смесь очищали с помощью колонки C18 со смесью CH_3CN : вода (0,05% TFA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамида (110 мг, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 520 $[M+H]^+$.

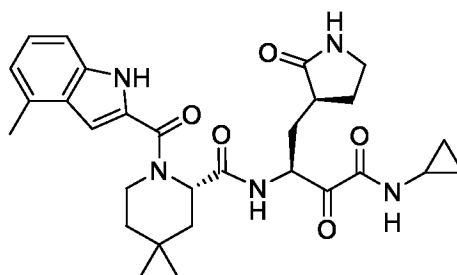
[0722] К смеси (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамида (100 мг, 0,192 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (53,0 мг, 0,672 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (57,0 мг, 0,269 ммоль, 1,4 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (4 мл). Смесь экстрагировали с использованием DCM (3 x 3 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 4 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 x 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 42% В до 57% В в течение 10 мин, 57% В; длина волны: 254 нм; время удерж.: 8,6 мин) с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (18,0 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °C, $DMSO-d_6$) δ 11,40–11,90 (м, 1H), 8,79 (уш., 1H), 7,43 (с, 1H), 7,20–7,35 (м, 1H), 7,10–7,19 (м, 1H), 6,94 (уш., 1H), 4,80–5,08 (м, 1H), 4,30–4,55 (м, 1H), 3,80–4,20 (м, 1H), 3,50–3,79 (м, 1H), 3,08–3,22 (м, 2H), 2,70–2,90 (м, 1H), 2,50–2,69 (м, 1H), 2,22–2,45 (м, 1H), 1,40–2,20 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 502 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 169
СОЕДИНЕНИЕ 168



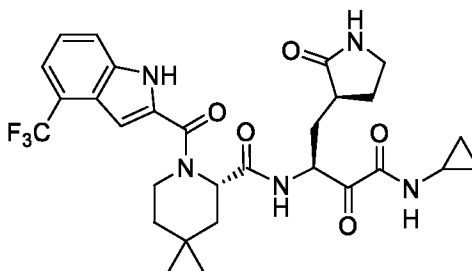
[0723] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 4-хлор-7-фенил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (84,7 мг, 0,311 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 х 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 х 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 38% В до 50% В в течение 10 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 9,47) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4-хлор-7-фенил-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (43,3 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 577 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 170
СОЕДИНЕНИЕ 169



[0724] Соединение 169 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 534 $[M+H]^+$.

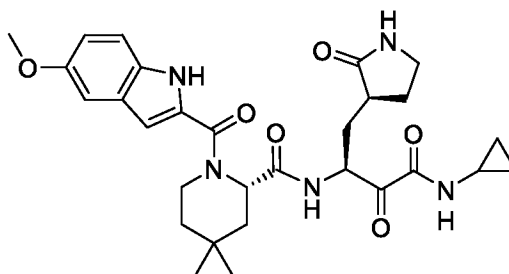
ПРИМЕР 171
СОЕДИНЕНИЕ 170



[0725] Соединение 170 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 588 [M+H]⁺.

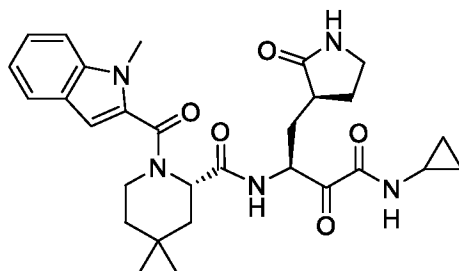
[0726] 4-(Трифторметил)-1H-индол-2-карбоновая кислота: к раствору метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (200 мг, 0,822 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1,6 мл) и H₂O (1,6 мл) добавляли 10% водный раствор KOH (3,2 мл). Смесь нагревали при 50 °С до тех пор, пока смесь не становилась прозрачной. После охлаждения до 0 °С смесь разбавляли холодной водой (5 мл) и подкисляли 1 н. HCl. Твердое вещество фильтровали, промывали холодной водой и сушили в условиях высокого вакуума с получением 4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (170 мг, 90%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ЖХМС (ИЭР, m/z): 228 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 172
СОЕДИНЕНИЕ 171



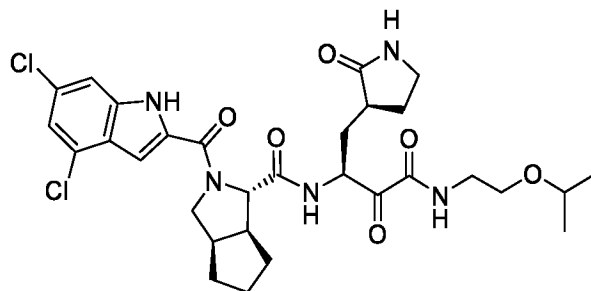
[0727] Соединение 171 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 5-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 550 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 173
СОЕДИНЕНИЕ 172



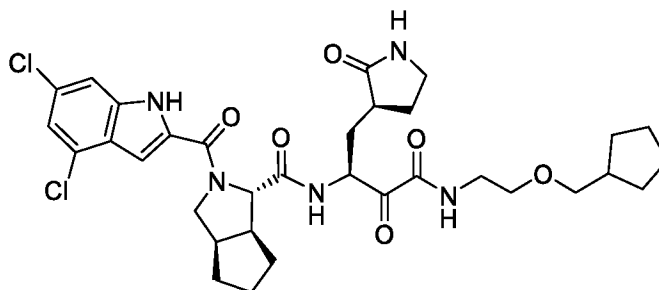
[0728] Соединение 172 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 1-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (500 МГц, 362K, DMSO-*d*₆) δ 8,33–8,36 (м, 2H), 7,55 (д, 1H), 7,45 (д, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,21 (т, 1H), 7,06 (т, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,05–5,11 (м, 1H), 4,96 (уш. с, 1H), 4,25 (с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,42 (т, 1H), 3,13–3,24 (м, 2H), 2,79 (м, 1H), 2,19–2,38 (м, 2H), 2,13 (дд, 1H), 1,83–2,00 (м, 2H), 1,62–1,80 (м, 3H), 0,98 (д, 1H), 0,59–0,72 (м, 4H), 0,54 (м, 1H), 0,24–0,36 (м, 3H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 534 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 174
СОЕДИНЕНИЕ 173



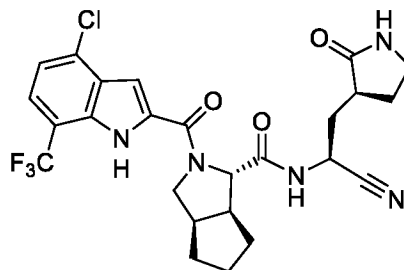
[0729] Соединение 173 получали аналогично описанному для соединения 149, используя 2-изопропоксиэтан-1-амин вместо 2-изобутоксизтан-1-амин. ЖХМС (ИЭР, m/z): 634 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 175
СОЕДИНЕНИЕ 174



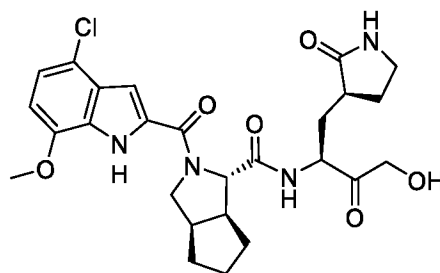
[0730] Соединение 174 получали аналогично описанному для соединения 149, используя 2-(циклопентилметокси)этан-1-амин вместо 2-изобутоксизтан-1-амин. ЖХМС (ИЭР, m/z): 674 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 176
СОЕДИНЕНИЕ 175



5 [0731] Соединение 175 получали аналогично описанному для соединения 167, используя 4-хлор-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 4,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 536 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 177
СОЕДИНЕНИЕ 176



10 [0732] Соединение 176 получали аналогично описанному для соединения 163, начиная с 2-хлор-5-метоксибензальдегида вместо 2-метокси-4-(трифторметил)бензальдегида. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO- d_6) δ 11,26 (уш., 1H), 8,38 (уш., 1H), 7,34 (уш., 1H), 6,94–7,02 (м, 1H), 6,63–6,86 (м, 2H), 4,75 (уш., 1H), 4,31–4,61 (м, 2H), 3,92–4,25 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,57–3,68 (м, 1H), 3,06–3,16 (м, 2H), 2,53–2,81 (м, 2H), 1,18–2,41 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 531 $[M+H]^+$.

177

365

элюента. Собранные фракции: Фракции при 12% – 13% метанола : дихлорметана были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (750 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 159 [M-100+H]⁺.

5 [0734] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-гидрокси-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (650 мг, 2,51 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (1,07 г, 2,51 ммоль, 1,0 экв.) и бикарбонат натрия (211 мг, 2,51 ммоль, 1,0 экв.) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (100 мл). Смесь экстрагировали смесью хлороформ : изопропиловый спирт (5 : 1, 3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (600 мг, неочищенный) в виде белого полутвердого вещества. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 257 [M+H]⁺.

15 [0735] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (600 мг, 2,34 ммоль, 1,0 экв.) и фосфата калия (993 мг, 4,68 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (899 мг, 4,68 ммоль, 2,0 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комн. темп. и реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали EA (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (4 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием EA : PE (0% ~ 100% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 90% – 100% EA : PE были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-N-[(2S)-1-оксо-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропан-2-ил]карбамата (700 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 253 [M+H]⁺.

30 [0736] К перемешиваемой смеси трет-бутил-N-[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]карбамата (700 мг, 2,77 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (3S)-3-[(2S)-2-аминобут-3-ин-1-ил]пирролидин-2-она (700 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 153 [M+H]⁺.

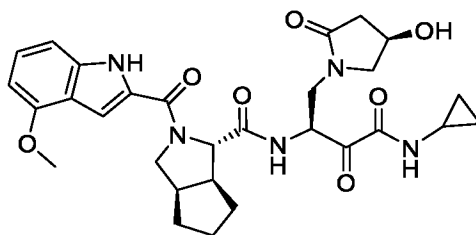
35 [0737] К перемешиваемой смеси (3S)-3-[(2S)-2-аминобут-3-ин-1-ил]пирролидин-2-она (530 мг, 3,48 ммоль, 1,0 экв.) и (1S,3aR,6aS)-2-(трет-бутоксикарбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоновой кислоты (978 мг, 3,83 ммоль, 1,1 экв.) в DMF (2 мл) добавляли о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (1,59 г, 4,17 ммоль, 1,2 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-

2-амин (2,70 г, 20,8 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (50 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 100 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт разбавляли дихлорметаном (20 мл) и превращали в суспензию с силикагелем 100 ~ 200 меш (2 г). Суспензию загружали на колонку после удаления дихлорметана. Образец очищали колоночной хроматографией (размер колонки 5 x 24 см, объем колонки: 300 мл, размер силикагеля (100 ~ 200 меш) количество: 120 г) с использованием ЕА : РЕ (0% ~ 100% в течение 30 мин) в качестве элюента. Собранные фракции: Фракции при 96% – 100% ЕА : РЕ были выбраны в качестве чистых фракций, и эти фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[[[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]карбамоил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (500 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 390 $[M+H]^+$.

[0738] К перемешиваемой смеси трет-бутил(1S,3aR,6aS)-1-[[[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]карбамоил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-2-карбоксилата (160 мг, 0,411 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (130 мг, неочищенный) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 290 $[M+H]^+$.

[0739] К перемешиваемой смеси (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (103 мг, 0,359 ммоль, 1,1 экв.), 4,7-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (75,0 мг, 0,326 ммоль, 1,0 экв.) и о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуридия гексафторфосфата (148 мг, 0,391 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (252 мг, 1,95 ммоль, 6,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, промывали соевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ в следующих условиях (колонка: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 35% В до 45% В в течение 10 мин, 45% В; длина волны: 254 нм; время удерж. (мин): 9) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(4,7-дихлор-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бут-3-ин-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (5,6 мг, 3%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO- d_6) δ 10,85–12,55 (уш., 1H), 8,20–8,70 (уш., 1H), 7,20–7,40 (м, 2H), 7,00–7,20 (м, 1H), 6,60–7,00 (м, 1H), 4,32–4,82 (м, 2H), 3,66–4,22 (м, 2H), 3,00–3,05 (м, 2H), 2,72 (с, 1H), 2,53–2,67 (м, 1H), 1,35–2,39 (м, 12H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 501 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 179
СОЕДИНЕНИЕ 178

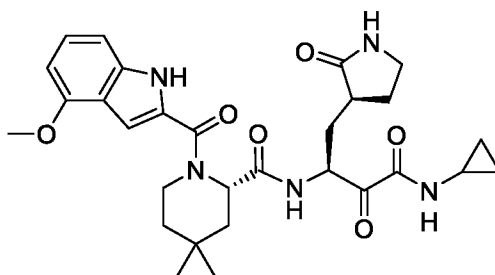


[0740] Соединение 178 получали аналогично описанному для соединения 115, используя (R)-4-(бензилокси)дигидрофуран-2(3H)-он вместо (S)-3-(бензилокси)дигидрофуран-2(3H)-она. ЖХМС (ИЭР, m/z): 566 [M+H]⁺.

[0741] (R)-4-(Бензилокси)дигидрофуран-2(3H)-он: раствор L-карнитина (25 г, 155 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (250 мл) нагревали при 150 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г) с использованием градиента ЕА (от 70 до 100%) в РЕ с получением (R)-4-гидроксидигидрофуран-2(3H)-она (11,2 г, 71%) в виде коричневой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 5,43 (д, 1H), 4,41–4,44 (м, 1H), 4,30–4,33 (м, 1H), 4,08 (д, 1H), 2,77 (дд, 1H), 2,22 (д, 1H).

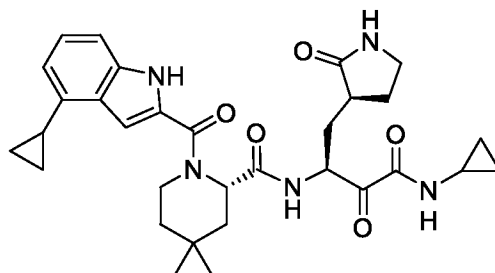
[0742] К раствору (R)-4-гидроксидигидрофуран-2(3H)-она (10,0 г, 98,0 ммоль, 1,0 экв.) и бензил-2,2,2-трихлорацетимидата (27,5 ммоль, 147 ммоль, 1,2 экв.) в циклогексане (80 мл) и DCM (20 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли TMSOTf (3,4 мл, 19,6 ммоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 80 г) с использованием градиента ЕА (от 10 до 30%) в РЕ с получением (R)-4-(бензилокси)дигидрофуран-2(3H)-она (12,6 г, 69%) в виде твердого вещества почти белого цвета. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,35–7,38 (м, 2H), 7,30–7,33 (м, 3H), 4,54 (дд, 2H), 4,35–4,40 (м, 3H), 2,61–2,71 (м, 2H).

ПРИМЕР 180
СОЕДИНЕНИЕ 179



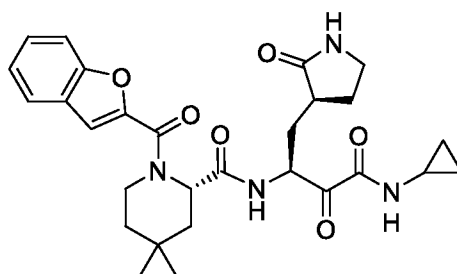
[0743] Соединение 179 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 548 [M-H]⁻.

ПРИМЕР 181
СОЕДИНЕНИЕ 180



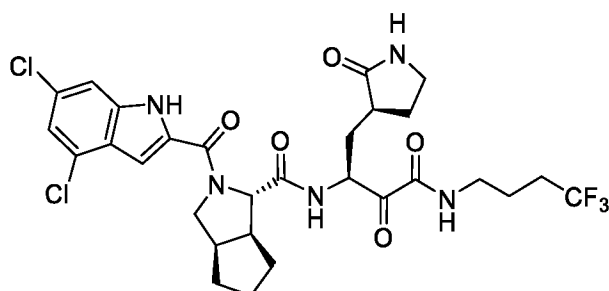
[0744] Соединение 180 получали аналогично описанному для соединения 140, используя 4-циклопропил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту вместо 1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 560 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 182
СОЕДИНЕНИЕ 181



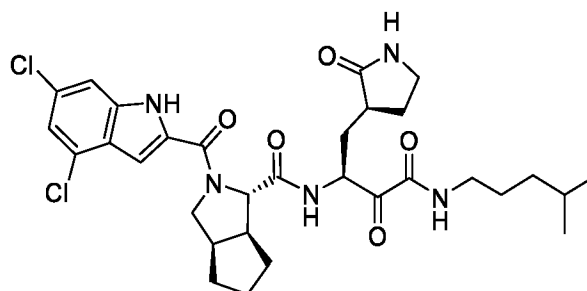
[0745] Соединение 181 получали аналогично описанному для соединения 140, используя бензофуран-2-карбоновую кислоту вместо 1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХМС (ИЭР, m/z): 521 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 183
СОЕДИНЕНИЕ 182



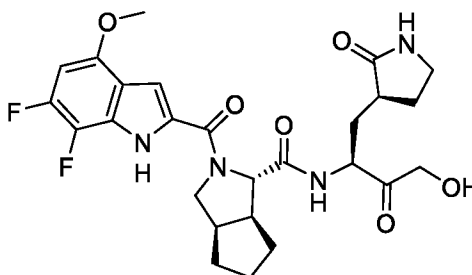
[0746] Соединение 182 получали аналогично описанному для соединения 149, используя 4,4,4-трифторбутан-1-амин вместо 2-изобутокситан-1-амин. ЖХМС (ИЭР, m/z): 658 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 184
СОЕДИНЕНИЕ 183



[0747] Соединение 183 получали аналогично описанному для соединения 149, используя 4-метилпентан-1-амин вместо 2-изобутоксизтан-1-амин. ЖХМС (ИЭР, m/z): 632 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 183
СОЕДИНЕНИЕ 184



[0748] К раствору метоксида натрия (4,18 г, 23,2 ммоль, 4,0 экв., 30% в MeOH) в MeOH (5 мл) по каплям добавляли смесь 4,5-дифтор-2-метоксibenзальдегида (1,00 г, 5,81 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-азидоацетата (3,00 г, 23,2 ммоль, 4,0 экв.) в MeOH (5 мл) при -10 °C. Смесь перемешивали в течение 4 ч при -10 °C, а затем реакцию гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с EtOAc : PE (1 : 99) с получением метил(2Z)-2-азидо-3-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)проп-2-еноата (900 мг, 57%). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12–8,24 (м, 1H), 7,20–7,32 (м, 1H), 7,06–7,13 (м, 1H), 3,82–3,88 (м, 6H).

[0749] Раствор метил(2Z)-2-азидо-3-(4,5-дифтор-2-метоксифенил)проп-2-еноата (900 мг, 3,34 ммоль, 1,0 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 120 °C и затем концентрировали при пониженном давлении с получением метил 6,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (700 мг, неочищенный).

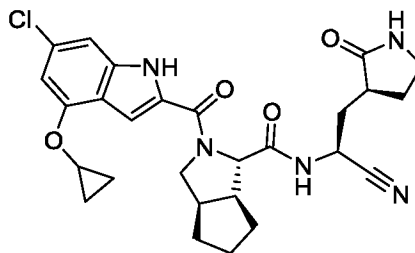
[0750] К раствору метил-6,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксилата (300 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли гидроксид лития (119 мг, 4,98 ммоль, 4,0 экв., 2 мл воды) при комн. темп. Смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °C и затем подкисляли до pH = 5 соляной кислотой (1 M). Смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом

натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (270 мг, неочищенная). ЖХМС (ИЭР, m/z): 226 [M-H]⁻.

[0751] К раствору (1S,3aR,6aS)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-октагидроциклопента[с]пиррол-1-карбоксамида гидрохлорида (102 мг, 0,283 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1 мл) добавляли 6,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (77,3 мг, 0,340 ммоль, 1,2 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (141 мг, 0,369 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (184 мг, 1,42 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали ЕА (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, промывали солевым раствором (2 x 20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колодка: XSelect CSH Prep C18 OBD, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В в течение 10 мин, 40% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 8,68) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6,7-дифтор-4-метокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(2S)-4-гидрокси-3-оксо-1-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]бутан-2-ил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (9,6 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,87 (уш., 1H), 8,39 (уш., 1H), 7,32 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,45–6,57 (м, 1H), 4,28–5,05 (м, 3H), 4,07–4,27 (м, 2H), 3,73–4,06 (м, 4H), 3,52–3,71 (м, 1H), 3,14–3,36 (м 2H), 2,52–2,82 (м, 2H), 1,40–2,40 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 533 [M+H]⁺.

20

ПРИМЕР 184
СОЕДИНЕНИЕ 185



[0752] К раствору (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-октагидроциклопента[с]пиррол-1-илформамидо]-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (135 мг, 0,438 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (1,5 мл) добавляли 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (121 мг, 0,482 ммоль, 1,1 экв.), о-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (217 мг, 0,569 ммоль, 1,3 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (283 мг, 2,19 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при 0 °С. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. Смесь очищали с помощью колонки C18 со смесью CH₃CN : вода (0,05% FA) и фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением (2S)-2-[(1S,3aR,6aS)-2-(6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-

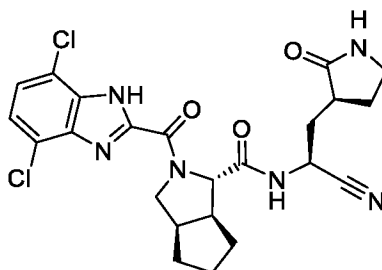
30

1-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (150 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (ИЭР, m/z): 542 $[M+H]^+$.

[0753] К раствору (2S)-2-{[(1S,3aR,6aS)-2-(6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбонил)-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-ил]формамидо}-3-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]пропанамида (150 мг, 0,277 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли пиридин (76,6 мг, 0,970 ммоль, 3,5 экв.) и трифторуксусный ангидрид (116 мг, 0,554 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комн. темп. и реакцию гасили водой (5 мл). Смесь экстрагировали с использованием EtOAc (3 x 15 мл). Органические слои объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонок: XBridge Prep Phenyl OBD, 19 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% FA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 25 мл/мин; градиент: от 40% В до 50% В в течение 10 мин, 50% В; длина волны: 254 нм; время удерж. 1 (мин): 9) с получением (1S,3aR,6aS)-2-(6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбонил)-N-[(1S)-1-циано-2-[(3S)-2-оксопирролидин-3-ил]этил]-гексагидро-1H-циклопента[с]пиррол-1-карбоксамида (63,6 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO- d_6) δ 11,46 (с, 1H), 8,76 (уш., 1H), 7,34–7,51 (м, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,70–6,90 (м, 2H), 4,81–4,96 (м, 1H), 4,45 (уш., 1H), 3,88–4,17 (м, 2H), 3,59–3,73 (м, 1H), 3,05–3,18 (м, 2H), 2,77 (уш., 1H), 2,56 (уш., 1H), 1,42–2,41 (м, 11H), 0,69–0,87 (м, 4H). ЖХМС (ИЭР, m/z): 524 $[M+H]^+$.

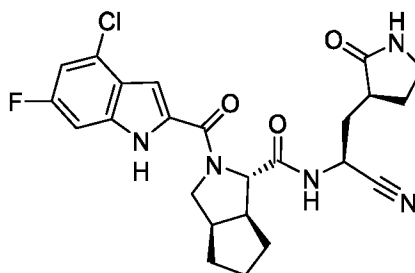
20

ПРИМЕР 185
СОЕДИНЕНИЕ 186



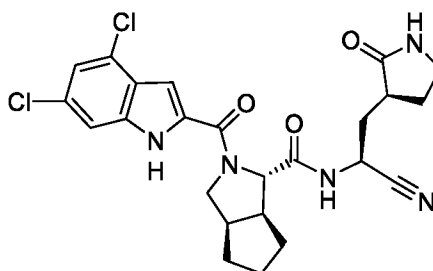
[0754] Соединение 186 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4,7-дихлор-1H-1,3-бензодиазол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO- d_6) δ 13,30–14,40 (м, 1H), 8,60–9,35 (м, 1H), 7,10–7,60 (м, 3H), 4,05–5,50 (м, 3H), 3,48–3,90 (м, 1H), 3,10–3,35 (м, 2H), 2,50–2,90 (м, 2H), 1,35–2,45 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 503 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 186
СОЕДИНЕНИЕ 187



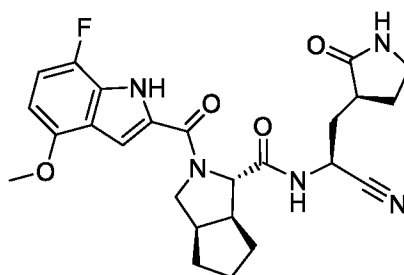
[0755] Соединение 187 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4-хлор-6-фтор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (с, 1H), 8,79 (уш., 1H), 7,43 (с, 1H), 7,11–7,19 (м, 1H), 7,01–7,09 (м, 1H), 6,65–7,00 (м, 1H), 4,78–5,08 (м, 1H), 3,90–4,75 (м, 2H), 3,60–3,85 (м, 1H), 3,10–3,35 (м, 2H), 2,52–2,90 (м, 2H), 2,25–2,42 (м, 1H), 1,40–2,23 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 486 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 187
СОЕДИНЕНИЕ 188



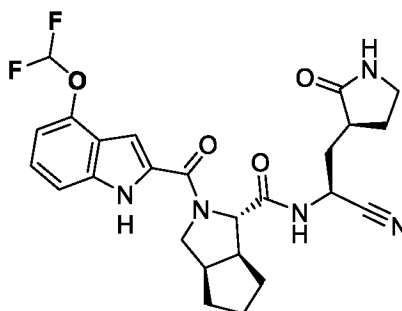
[0756] Соединение 188 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,82 (с, 1H), 8,80 (уш., 1H), 7,35–7,51 (м, 2H), 7,17 (с, 1H), 6,72–7,00 (м, 1H), 4,81–4,96 (м, 1H), 4,47 (уш., 1H), 4,14 (уш., 1H), 3,63–3,80 (м, 1H), 3,06–3,21 (м, 2H), 2,79 (уш., 1H), 2,58 (уш., 1H), 1,43–2,42 (м, 11H). ЖХМС (ИЭР, *m/z*): 502 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 188
СОЕДИНЕНИЕ 189



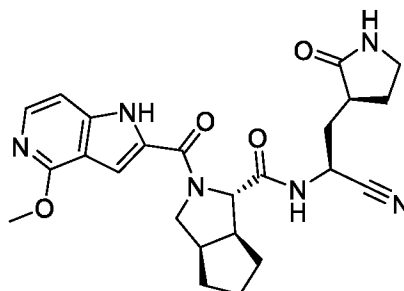
[0757] Соединение 189 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 7-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,67 (с, 1H), 8,78 (уш., 1H), 7,42 (с, 1H), 6,70–7,10 (м, 2H), 6,30–6,55 (м, 1H), 4,80–5,05 (м, 1H), 4,30–4,65 (м, 1H), 3,95–4,20 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,55–3,75 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 2H), 2,52–2,88 (м, 2H), 2,20–2,45 (м, 1H), 1,40–2,19 (м, 10H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 482 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 189
СОЕДИНЕНИЕ 190



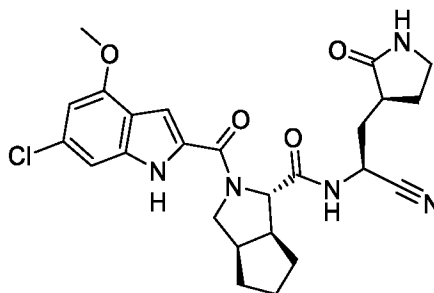
[0758] Соединение 190 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4-(дифторметокси)-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ¹H ЯМР (400 МГц, 80 °C, DMSO-*d*₆) δ 11,60 (с, 1H), 8,74–8,96 (м, 1H), 7,37–7,48 (м, 1H), 7,29–7,33 (м, 1H), 7,02–7,20 (м, 2H), 6,87 (уш., 1H), 6,77–6,80 (м, 1H), 4,84–4,94 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,08 (уш., 1H), 3,68–3,77 (м, 1H), 3,05–3,20 (м, 2H), 2,71–2,86 (м, 1H), 2,52–2,63 (м, 1H), 1,45–2,39 (м, 11H). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 500 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 190
СОЕДИНЕНИЕ 191



[0759] Соединение 191 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4-метокси-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 465 $[M+H]^+$.

ПРИМЕР 191
СОЕДИНЕНИЕ 192

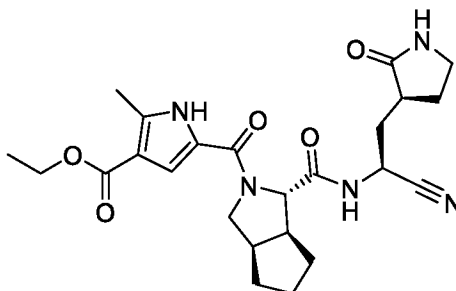


10

[0760] Соединение 192 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 6-хлор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты. ^1H ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO- d_6) δ 11,46 (с, 1H), 8,79 (уш., 1H), 7,40–7,48 (м, 1H), 7,04–7,06 (м, 1H), 6,85 (уш., 1H), 6,49–6,52 (м, 1H), 4,83–4,93 (м, 1H), 4,26–4,61 (м, 1H), 3,94–4,16 (м, 1H), 3,82–3,91 (м, 3H), 3,65–3,74 (м, 1H), 3,06–3,20 (м, 2H), 2,68–2,84 (м, 1H), 2,50–2,61 (м, 1H), 1,45–2,39 (м, 1H). ЖХ-МС (ИЭР, m/z): 498 $[M+H]^+$.

15

ПРИМЕР 192
СОЕДИНЕНИЕ 193



20

[0761] Соединение 193 получали аналогично описанному для соединения 185, используя 4-(этоксикарбонил)-5-метил-1Н-пиррол-2-карбоновую кислоту вместо 6-хлор-4-циклопропокси-1Н-индол-2-карбоновой кислоты. ¹Н ЯМР (400 МГц, 80 °С, DMSO-*d*₆) δ 11,63 (с, 1Н), 8,71 (с, 1Н), 7,44–7,50 (м, 1Н), 6,80 (с, 1Н), 4,89–4,95 (м, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 4,17–4,19 (м, 2Н), 3,96 (с, 1Н), 3,58–3,60 (м, 1Н), 3,12–3,17 (м, 2Н), 2,65–2,85 (м, 1Н), 2,45–2,60 (м, 1Н), 2,42 (с, 3Н), 2,31–2,47 (м, 1Н), 2,08–2,15 (м, 2Н), 1,92 (с, 1Н), 1,68–1,85 (м, 4Н), 1,48–1,58 (м, 3Н), 1,26 (т, *J* = 7 Гц, 3Н). ЖХ-МС (ИЭР, *m/z*): 470 [M+H]⁺.

ПРИМЕР 193
Способы ЖХ-МС

№ соединения	Комн. темп. (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Способ ЖХ-МС
1	1,343, 1,395	[M+H] ⁺ = 544	1
2	1,010, 1,078	[M+H] ⁺ = 570	3
3	1,138	[M+H] ⁺ = 532	7
4	1,373, 1,447	[M+H] ⁺ = 570	7
5	1,419	[M+H] ⁺ = 622	7
6	1,425	[M+H] ⁺ = 636	7
7	1,459	[M+H] ⁺ = 606	7
8	1,242	[M+H] ⁺ = 556	7
9	2,609	[M+H] ⁺ = 556	13
10	1,383	[M+H] ⁺ = 602	7
11	1,313	[M+H] ⁺ = 558	7
12	1,120	[M+H] ⁺ = 560	7
13	1,029	[M+H] ⁺ = 437	7
14a	1,032	[M+H] ⁺ = 467	7
14b	1,130	[M+H] ⁺ = 467	7
15	1,090	[M+H] ⁺ = 451	7
16	1,332	[M+H] ⁺ = 600	7
17	1,400	[M+H] ⁺ = 584	7
18	1,282	[M+H] ⁺ = 536	7
19	1,359	[M+H] ⁺ = 598	7
20	1,635	[M+H] ⁺ = 612	7
21	1,390	[M+H] ⁺ = 570	7
22	0,946	[M+H] ⁺ = 592	16
23	2,718	[M+H] ⁺ = 592	13
24	1,015	[M+H] ⁺ = 570	16
25	0,912	[M+H] ⁺ = 544	16
26	1,000, 1,0347	[M+H] ⁺ = 572	16
27A	0,919	[M+H] ⁺ = 587	18
27	1,233	[M+H] ⁺ = 497	19
28	0,929	[M+H] ⁺ = 558	16
29	0,742	[M+H] ⁺ = 503	16
30	1,403 и 1,501	[M+H] ⁺ = 556	20
31	0,719	[M+H] ⁺ = 483	16
32	1,331	[M+H] ⁺ = 533	21
33	0,944, 0,999	[M+H] ⁺ = 636	16
34	0,862, 0,927	[M+H] ⁺ = 588	16
35	0,854	[M+H] ⁺ = 571	16
36	0,856	[M+H] ⁺ = 601	16
37	0,649	[M+H] ⁺ = 498	16
38	2,536, 2,635	[M+H] ⁺ = 586	13

№ соединения	Комп. темп. (мин)	$[M+H]^+$ или $[M-H]^-$	Способ ЖХ-МС
39	0,831	$[M+H]^+ = 519$	18
40	0,941	$[M+H]^+ = 570$	16
41	0,782	$[M+H]^+ = 511$	18
42	0,897	$[M+H]^+ = 497$	23
43	4,568	$[M+H]^+ = 497$	24
44	1,331	$[M+H]^+ = 511$	26
45	1,299	$[M+H]^+ = 539$	25
45A	1,575	$[M+H]^+ = 629$	27
46	0,869, 0,941	$[M+H]^+ = 546$	23
47A	1,530	$[M+H]^+ = 623$	27
47	0,719	$[M+H]^+ = 533$	11
48	1,144	$[M+H]^+ = 572$	23
49	2,578	$[M+H]^+ = 511$	13
49A	0,938	$[M+H]^+ = 601$	18
50	0,938	$[M+H]^+ = 600$	29
51	0,833	$[M+H]^+ = 510$	30
52	1,359, 1,498	$[M+H]^+ = 550$	31
54	1,344, 1,418	$[M+H]^+ = 533$	31
55	0,929, 0,983	$[M+H]^+ = 564$	30
56	0,818, 0,888	$[M+H]^+ = 510$	30
57	0,960, 1,014	$[M+H]^+ = 564$	30
59 1	2,466	$[M+H]^+ = 525$	A
59 2	2,499	$[M+H]^+ = 525$	A
59A 1	2,867	$[M+H]^+ = 615$	A
59A 2	2,900	$[M+H]^+ = 615$	A
60	0,935	$[M+H]^+ = 501$	30
60A	0,953	$[M+H]^+ = 591$	29
61	0,643	$[M+H]^+ = 576$	29
62	2,189, 2,308, 2,348	$[M+H]^+ = 511$	28
63	1,446	$[M+H]^+ = 535$	26
64	0,877	$[M+H]^+ = 551$	29
65	0,747	$[M+H]^+ = 515$	29
66	1,227	$[M+H]^+ = 492$	34
66A	0,883	$[M+H]^+ = 582$	29
67	0,531	$[M+H]^+ = 498$	29
68	1,386	$[M+H]^+ = 531$	19
69 A	1,306, 1,333	$[M+H]^+ = 537$	35
69 B	1,259, 1,285	$[M+H]^+ = 537$	36
70 1	1,311	$[M+H]^+ = 525$	35
70 2	0,821	$[M+H]^+ = 525$	18
70A 1	1,138	$[M+H]^+ = 615$	37
70A 2	1,004	$[M+H]^+ = 615$	18
71	0,790	$[M+H]^+ = 511$	18
72	0,743	$[M+H]^+ = 514$	29
73 1	2,413	$[M+H]^+ = 519$	A
73 2	2,502	$[M+H]^+ = 519$	A
74	0,911	$[M+H]^+ = 533$	30
75	1,116, 1,140	$[M+H]^+ = 584$	30
76	0,594	$[M+H]^+ = 484$	30
77	0,547	$[M+H]^+ = 498$	29
78	1,097	$[M+H]^+ = 468$	38
79	0,740	$[M+H]^+ = 493$	11

№ соединения	Комп. темп. (мин)	$[M+H]^+$ или $[M-H]^-$	Способ ЖХ-МС
80	1,196	$[M+H]^+ = 473$	40
81	0,685	$[M+H]^+ = 527$	29
82	0,695	$[M+H]^+ = 557$	29
83	0,744	$[M+H]^+ = 471$	29
84	1,251	$[M+H]^+ = 521$	31
85	0,690	$[M+H]^+ = 503$	29
86	0,961	$[M+H]^+ = 459$	31
87	1,424	$[M+H]^+ = 533$	42
88	0,801	$[M+H]^+ = 531$	41
89	0,748	$[M+H]^+ = 531$	11
90	0,827	$[M+H]^+ = 519$	41
91	0,879	$[M+H]^+ = 535$	41
92	0,991	$[M+H]^+ = 583$	30
93	0,789	$[M+H]^+ = 498$	30
94	0,706	$[M+H]^+ = 498$	29
95	1,011	$[M+H]^+ = 578$	30
96	2,246	$[M+H]^+ = 539$	B
97	2,083	$[M+H]^+ = 572$	B
98	2,123	$[M+H]^+ = 548$	B
99	2,270	$[M+H]^+ = 609$	B
100	2,103	$[M+H]^+ = 568$	B
101	2,291	$[M+H]^+ = 644$	B
102	2,250	$[M+H]^+ = 572$	B
103	2,084	$[M+H]^+ = 580$	B
104	2,209	$[M+H]^+ = 594$	B
105	2,174	$[M+H]^+ = 580$	B
106	2,111	$[M+H]^+ = 519$	B
107	2,016	$[M+H]^+ = 554$	B
108	1,274	$[M+H]^+ = 509$	31
109A	3,60	$[M+H]^+ = 614$	C
109B	3,34	$[M+H]^+ = 614$	C
110	2,65, 2,89	$[M+H]^+ = 538$	C
111	2,118	$[M+H]^+ = 550$	B
112	2,111	$[M+H]^+ = 550$	B
113A	2,206	$[M+H]^+ = 550$	B
113B	2,218	$[M+H]^+ = 550$	B
114	2,243	$[M+H]^+ = 592$	B
115	2,144	$[M+H]^+ = 566$	B
116A	1,166	$[M+H]^+ = 614$	45
116B	1,255	$[M+H]^+ = 614$	45
117	1,042	$[M+H]^+ = 569$	30
118	2,190	$[M+H]^+ = 565$	B
119	2,104	$[M+H]^+ = 549$	B
120	1,329	$[M+H]^+ = 577$	45
121	1,156	$[M+H]^+ = 533$	45
122	1,1	$[M+H]^+ = 553$	45
123	1,165	$[M+H]^+ = 559$	30
124	1,164	$[M+H]^+ = 575$	47
125	1,569	$[M+H]^+ = 605$	48
126	1,087	$[M+H]^+ = 567$	48
127	1,186	$[M+H]^+ = 535$	23
128	1,321	$[M+H]^+ = 607$	48

№ соединения	Комп. темп. (мин)	$[M+H]^+$ или $[M-H]^-$	Способ ЖХ-МС
129	1,351	$[M+H]^+ = 593$	48
130	1,346	$[M+H]^+ = 607$	48
131	2,148	$[M+H]^+ = 562$	B
132	1,465, 1,508	$[M+H]^+ = 619$	49
133	0,867	$[M+H]^+ = 573$	41
134	2,238	$[M+H]^+ = 630$	B
135	1,518, 1,572	$[M+H]^+ = 561$	27
136	1,454, 4,507	$[M+H]^+ = 559$	27
137	1,326	$[M+H]^+ = 593$	48
138	1,133	$[M+H]^+ = 557$	48
139	0,874	$[M+H]^+ = 536$	23
140	2,128	$[M-H]^- = 518$	B
141	2,320	$[M-H]^- = 586$	B
142	0,894, 1,002	$[M+H]^+ = 503$	50
143	1,001	$[M+H]^+ = 537$	48
144	0,903	$[M+H]^+ = 493$	48
145	2,191	$[M-H]^- = 552$	B
146	2,181	$[M-H]^- = 532$	B
147	2,143	$[M+H]^+ = 538$	B
148	2,269	$[M+H]^+ = 588$	B
149	2,406	$[M+H]^+ = 648$	B
150	0,612	$[M+H]^+ = 545$	11
151	0,847	$[M+H]^+ = 515$	30
152	0,827	$[M+H]^+ = 531$	41
153	1,219	$[M+H]^+ = 496$	31
154	0,666	$[M-H]^- = 511$	45
155	0,735	$[M+H]^+ = 561$	41
156	0,863	$[M+H]^+ = 535$	41
157	0,769, 0,778	$[M+H]^+ = 483$	41
158	0,996	$[M+H]^+ = 565$	30
159	0,657	$[M+H]^+ = 507$	30
160	1,042	$[M+H]^+ = 553$	30
161	1,059	$[M+H]^+ = 569$	45
162	1,117	$[M+H]^+ = 553$	48
163	1,046	$[M+H]^+ = 565$	48
164	2,124	$[M-H]^- = 536$	B
165	2,148	$[M+H]^+ = 537$	B
166	2,400	$[M+H]^+ = 660$	B
167	1,227	$[M+H]^+ = 502$	23
168	1,549	$[M+H]^+ = 577$	51
169	2,180	$[M+H]^+ = 534$	B
170	2,249	$[M+H]^+ = 588$	B
171	2,183	$[M+H]^+ = 550$	B
172	2,251	$[M+H]^+ = 534$	B
173	2,366	$[M+H]^+ = 634$	B
174	2,582	$[M+H]^+ = 674$	B
175	1,391	$[M+H]^+ = 536$	48
176	1,069	$[M+H]^+ = 531$	23
177	1,235	$[M+H]^+ = 501$	23
178	2,107	$[M+H]^+ = 566$	B
179	2,108	$[M-H]^- = 548$	B
180	2,286	$[M+H]^+ = 560$	B

№ соединения	Комп. темп. (мин)	[M+H] ⁺ или [M-H] ⁻	Способ ЖХ-МС
181	2,170	[M+H] ⁺ = 521	В
182	2,479	[M+H] ⁺ = 658	В
183	2,584	[M+H] ⁺ = 632	В
184	1,039	[M+H] ⁺ = 533	23
185	0,825	[M+H] ⁺ = 524	52
186	1,061, 1,117	[M+H] ⁺ = 503	47
187	0,784	[M+H] ⁺ = 486	52
188	1,365	[M+H] ⁺ = 502	48
189	0,804	[M+H] ⁺ = 482	41
190	1,157	[M+H] ⁺ = 500	23
191	1,027	[M+H] ⁺ = 465	47
192	1,174	[M+H] ⁺ = 498	48
193	0,754	[M+H] ⁺ = 470	41

Конечные соединения могут быть получены в некоторых случаях в виде смеси с соответствующим стереоизомером. Время удерживания основных изомеров показано в таблице выше.

5 Описание способов ЖХ-МС

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
1	Shimadzu LCMS-2020	Titank C18 (1,8 мкм, 2,1 * 30 мм)	А: вода / 0,04%, NH ₄ OH; (В): ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,39 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,08 мин	0,8 мл/мин	40	2 мин
3	Shimadzu LCMS-2020	Titank C18 (1,8 мкм, 2,1 * 30 мм)	А: вода / 0,04%, NH ₄ OH; (В): ацетонитрил	От 70% А до 5% А в течение 1,39 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,08 мин	0,8 мл/мин	40	2 мин
7	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2,6 мкм, 3,0 * 50 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
11	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90A (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,1% TFA В: ацетонитрил (0,1% TFA)	От 95% А до 0% А в течение 1,09 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,10 мин	1,5 мл/мин	40	1,85 мин
13	Shimadzu LC20AD	XSelect CSH C18 (2,5 мкм, 3,0*50 мм)	А: 5 мМ ацетата аммония В: MeOH	От 95% А до 5% А в течение 2,99 мин, выдерживание в течение 1,5 мин, до 95% в течение 0,2 мин,	1,0 мл/мин	70	5 мин

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
				выдерживание в течение 0,3 мин			
16	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2,6 мкм, 3,0*30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,18 мин	1,2 мл/мин	40	2 мин
18	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	2 мин
19	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90A C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 45% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
20	Shimadzu LCMS-2020	kinetex EVO-C18 (2,6 мкм, 3,0*30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 40% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
21	Shimadzu LCMS-2020	Poroshell HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0 * 50 мм)	А: вода-5 мМ NH ₄ HCO ₃ В: ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,1 мин	1,2 мл/мин	40	2,85 мин
23	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 * 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (рН = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,18 мин	1,2 мл/мин	40	2 мин

Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
24	Shimadzu LC20AD	XSelect HSS T3 (2,5 мкм, 4,6 * 100 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 90% А до 5% А в течение 7,99 мин, выдерживание в течение 2 мин, до 90% А в течение 0,5 мин, выдерживание в течение 3 мин	1,2 мл/мин	40	13,5 мин
25	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90A (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,1% TFA В: ACN / 0,1% TFA	От 95% А до 45% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
26	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,05% TFA В: ацетонитрил / 0,05% TFA	От 95% А до 40% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
27	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90A (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,1% TFA В: ACN / 0,1% TFA	От 95% А до 35% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
28	Shimadzu LCMS-2020	Poroshell HPH-C18 (2,7 мкм, 3,0 * 50 мм)	А: вода-5 мМ NH ₄ HCO ₃ (В): ацетонитрил	От 90% А до 40% А в течение 2,99 мин, до 5% А в течение 0,3 мин, выдерживание в течение 0,45 мин, до 90% в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,2 мин	1,2 мл/мин	40	4 мин
29	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90A C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	2 мин
30	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,18 мин	1,2 мл/мин	40	2 мин

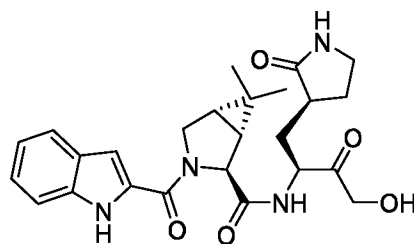
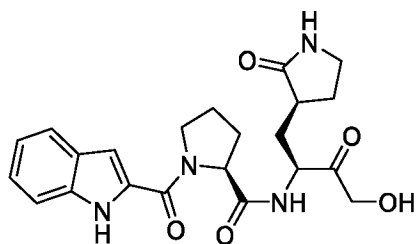
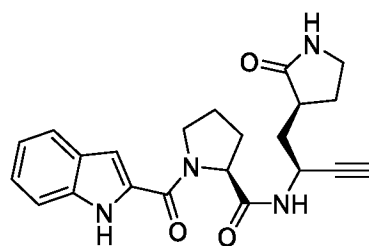
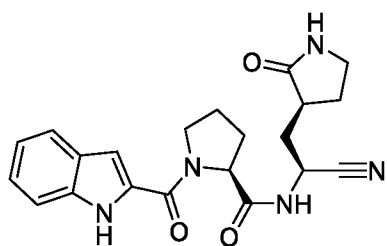
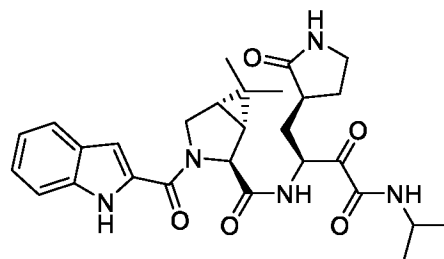
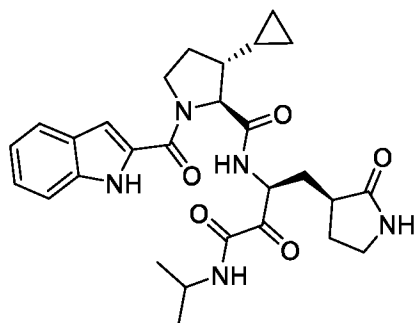
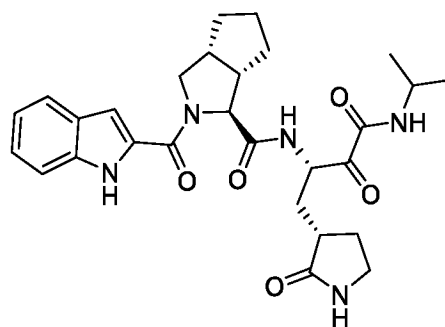
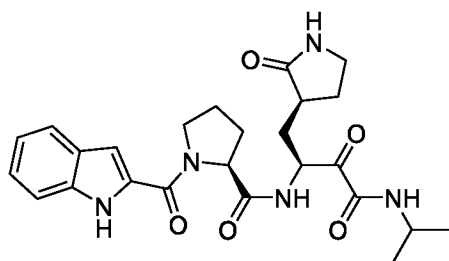
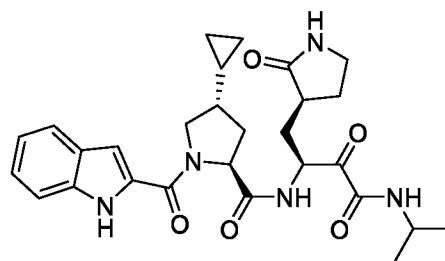
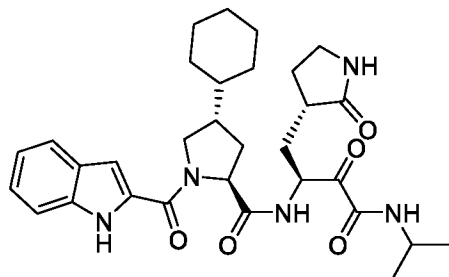
Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
31	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 90% А до 40% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
34	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Velox SP-C18 (2,7 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 50% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
35	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90A (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,1% TFA В: ACN / 0,1% TFA	От 95% А до 40% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
36	Shimadzu LCMS-2020	HALO 90 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 30% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
37	Shimadzu LCMS-2020	HALO 2,0 мкм C18 90A (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 0,1% TFA В: ACN / 0,1% TFA	От 70% А до 30% А в течение 1,69 мин., до 0% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
38	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) В: ацетонитрил	От 90% А до 50% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
40	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10)	От 90% А до 30% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 90%	1,2 мл/мин	40	3 мин

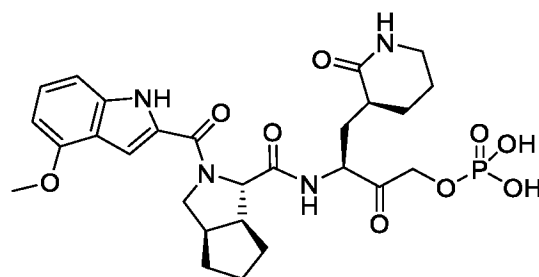
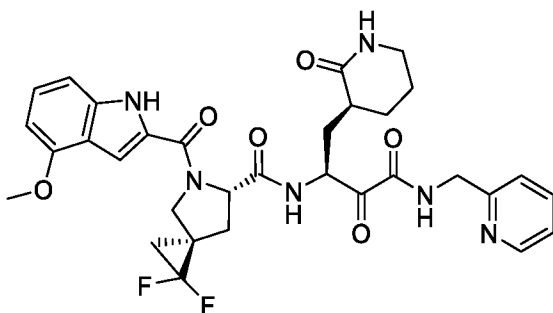
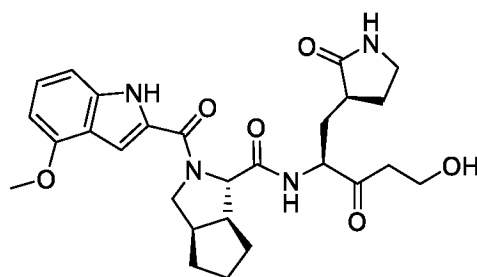
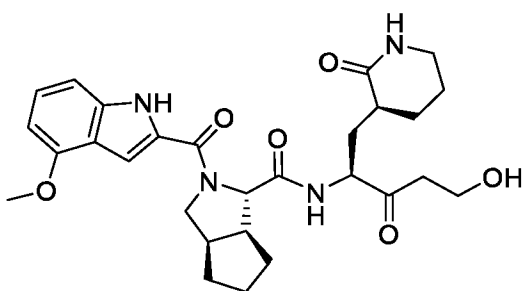
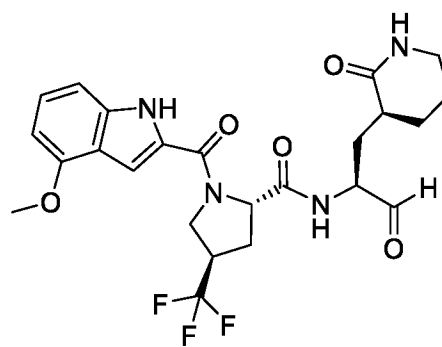
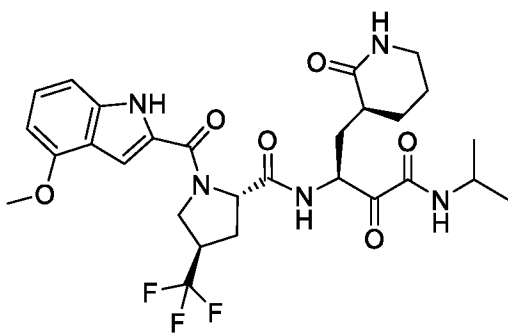
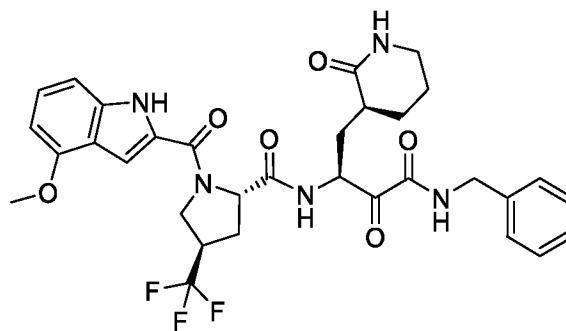
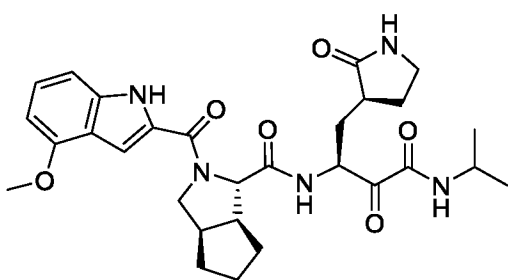
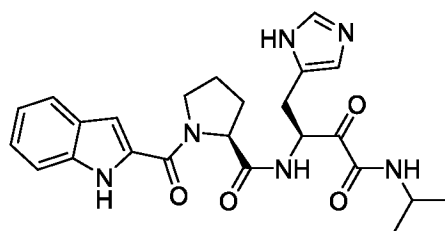
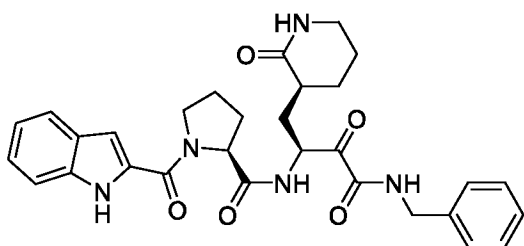
Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
			В: ацетонитрил	А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин			
41	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	2 мин
42	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 45% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
45	Shimadzu LCMS-2020	L-column3 C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 70% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
47	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 * 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 80% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
48	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 * 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 70% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин	40	3 мин
49	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 * 33 мм)	А: вода / 6,5 мМ NH ₄ HCO ₃ + гидроксид аммония (pH = 10) (В): ацетонитрил	От 60% А до 5% А в течение 1,99 мин, выдерживание в течение 0,7 мин, до 90% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,2 мл/мин;	40	3 мин
50	Shimadzu LCMS-2020	Shim-pack Scepter SP-C18 (3 мкм, 3,0 * 33 мм)	А: вода / 5 мМ NH ₄ HCO ₃ (В): ацетонитрил	От 90% А до 5% А в течение 1,19 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 90% А в течение 0,02 мин, выдерживание в течение 0,18 мин	1,5 мл/мин;	40	2 мин

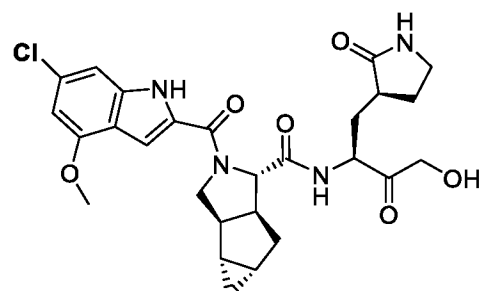
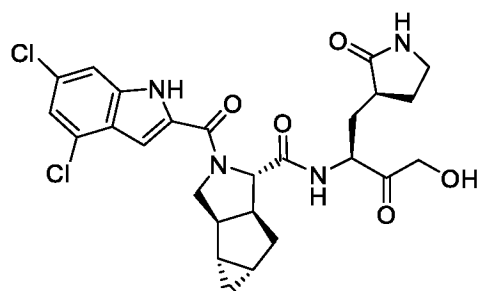
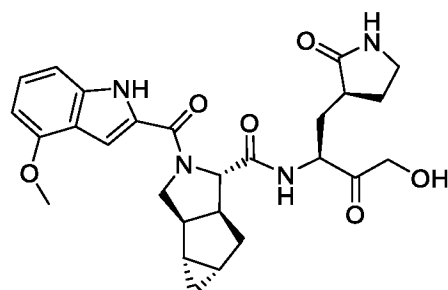
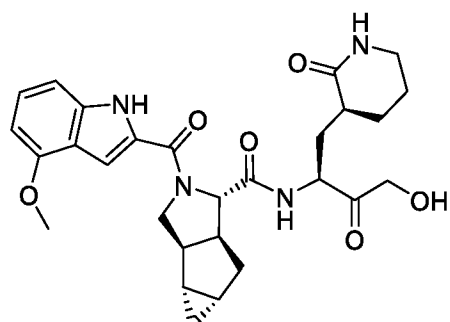
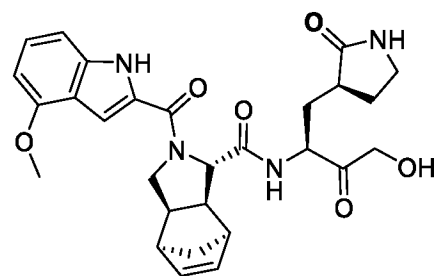
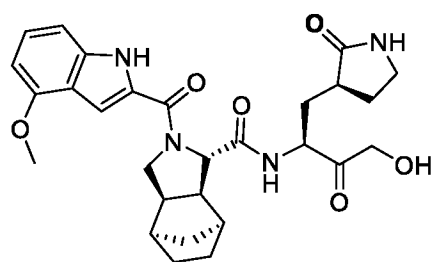
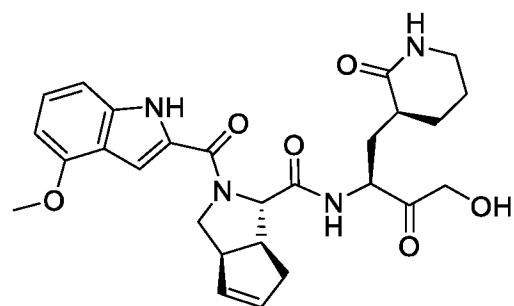
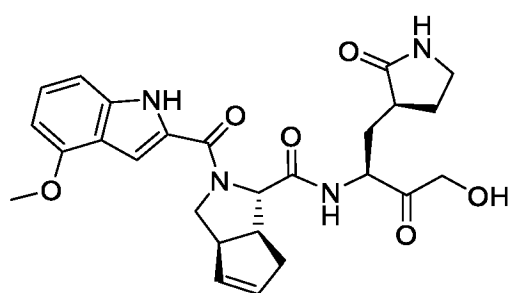
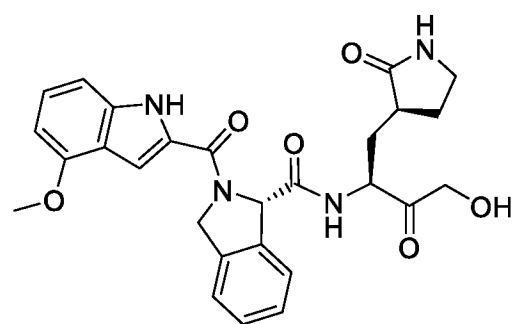
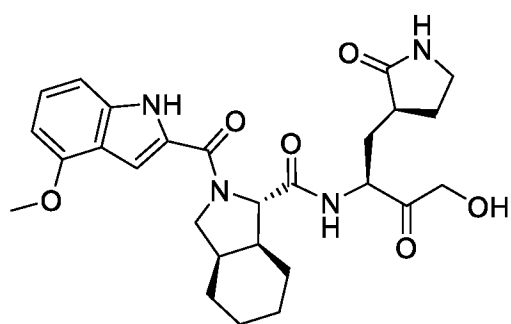
Способ ЖХ	Прибор	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Поток	Т кол.	Время прогона
51	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,0 мкм, 3,0 * 30 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 30% А в течение 1,69 мин., до 5% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 0,5 мин, до 95% А в течение 0,03 мин, выдерживание в течение 0,17 мин	1,5 мл/мин	40	3 мин
52	Shimadzu LCMS-2020	HALO C18 (2,7 мкм, 3,0*50 мм)	А: вода + 0,05% TFA В: ACN + 0,05% TFA	От 95% А до 0% А в течение 1,09 мин, выдерживание в течение 0,6 мин, до 95% А в течение 0,05 мин, выдерживание в течение 0,25 мин	1,5 мл/мин	40	2 мин
А	Shimadzu LCMS-2020	Cortex C18; 2,7 мкм, 3,0*75мм)	А: вода / 0,05% TFA; В: ацетонитрил / 0,05% TFA	От 5 до 95% В в течение 3,5 мин	0,1 мл/мин	40	4 мин
В	Масс-спектрометр Agilent 6150 SQ, соединенный с системой Infinity LC Agilent 1290	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 0,1% FA в воде, В: 0,1% FA в ацетонитриле	98% А выдерживание в течение 0,2 мин, до 2% А в течение 1,3 мин, выдерживание в течение 1,8 мин, до 98% А в течение 0,1 мин, выдерживание в течение 0,4 мин	0,6 мл/мин	70	3,8 мин
С	Waters Acquity UPLC H-Class	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1*50 мм)	А: 10 mM NH ₄ HCO ₃ в H ₂ O (pH 7)/CH ₃ CN (95/5) В: CH ₃ CN	От 84% А до 42% А в течение 3,4 мин, до 10% А в течение 0,6 мин, выдерживание в течение 1 мин	0,5 мл/мин	60	5,0 мин

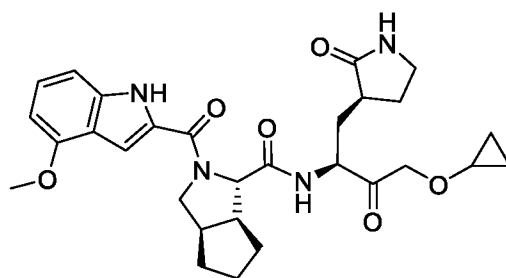
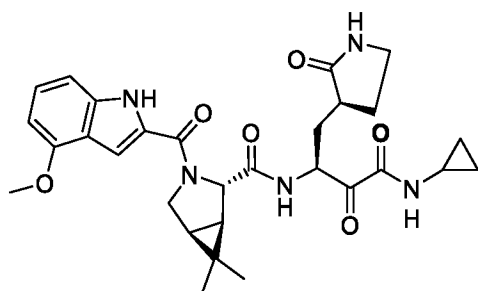
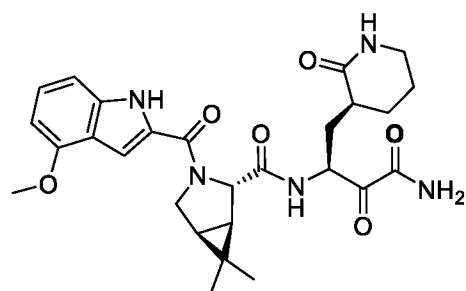
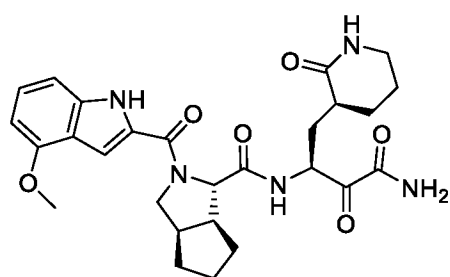
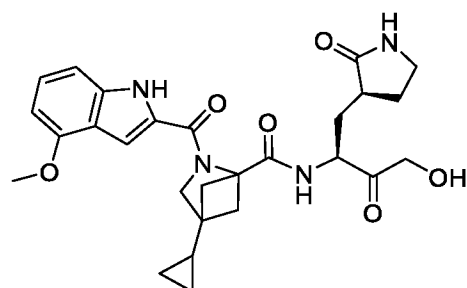
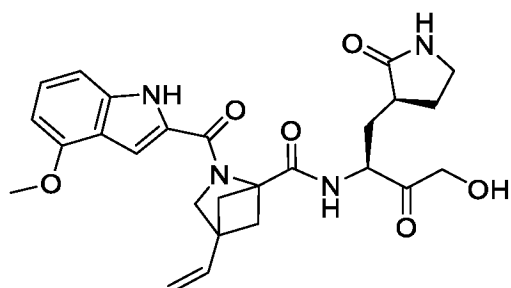
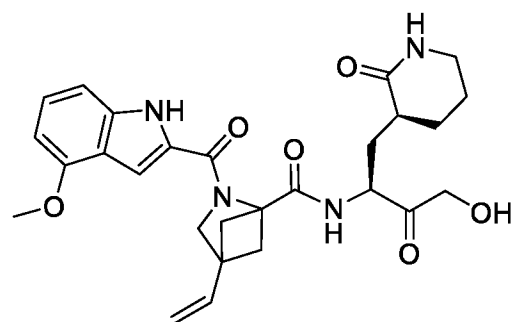
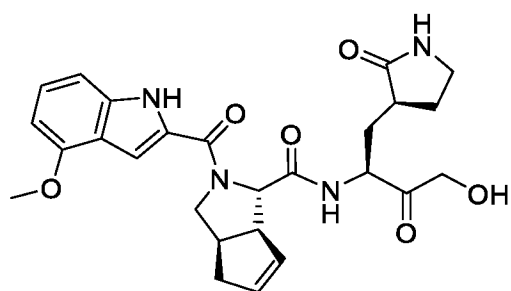
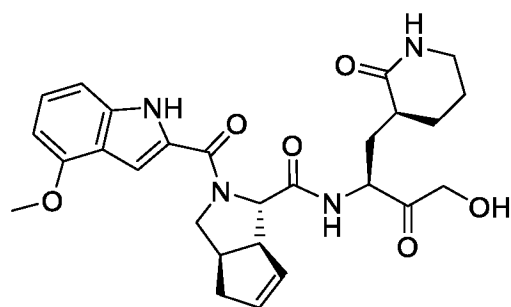
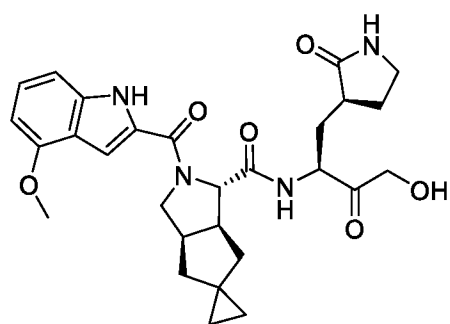
ПРИМЕР 194

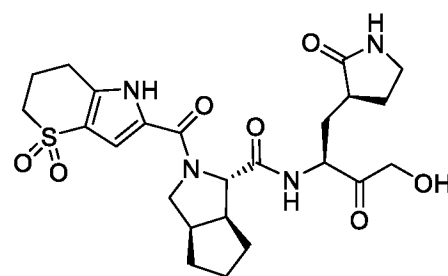
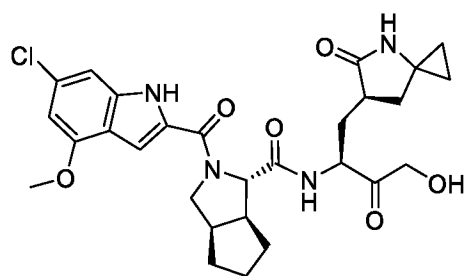
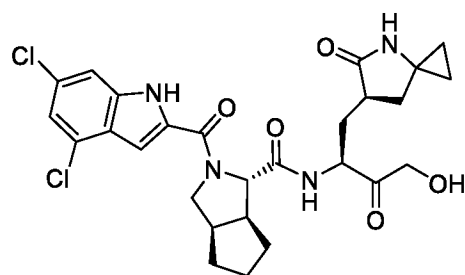
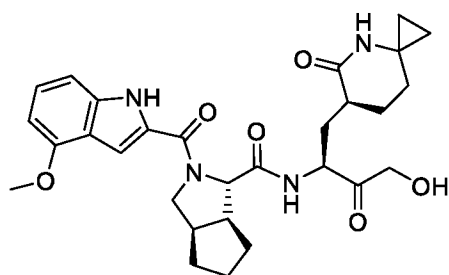
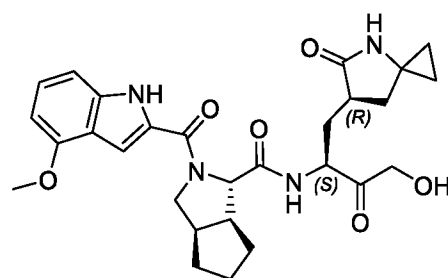
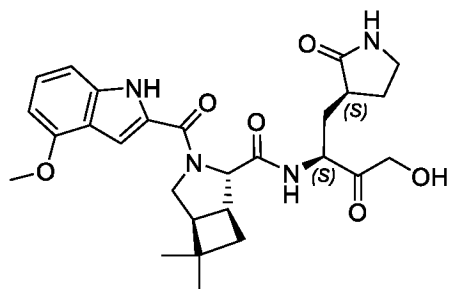
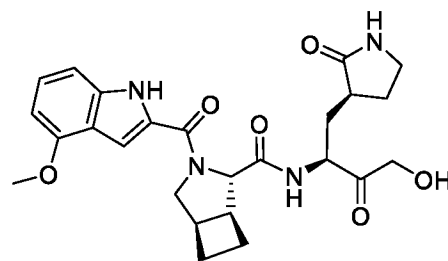
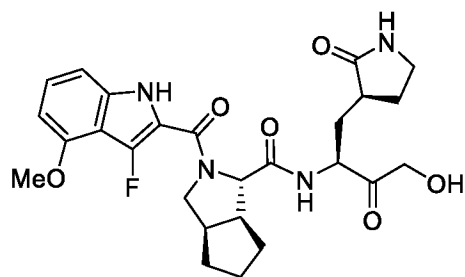
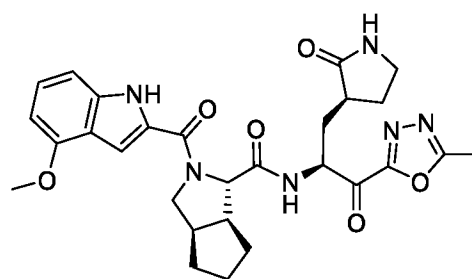
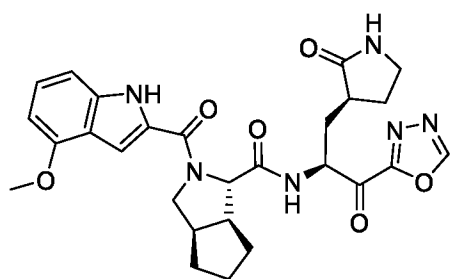
[0762] Другие соединения, которые можно получить, применяя процедуры, аналогичные описанным в настоящем документе

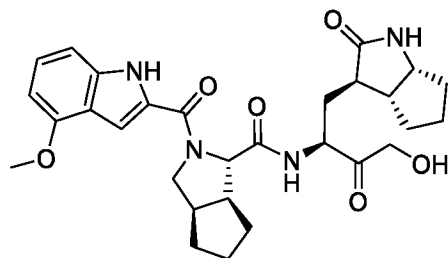
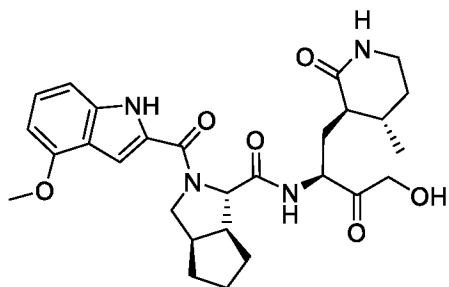
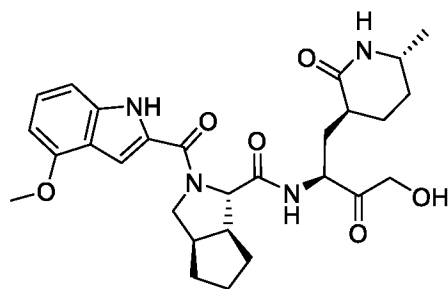
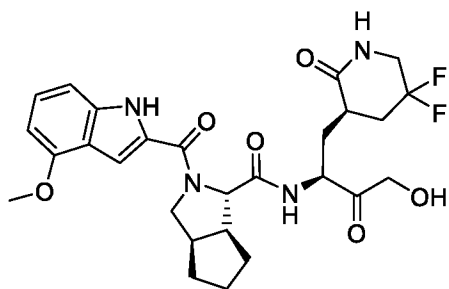
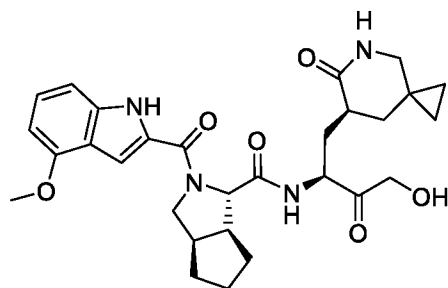
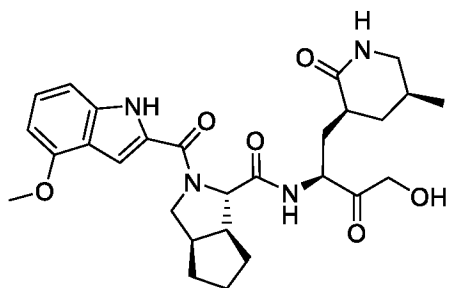
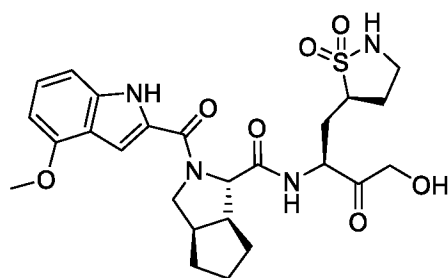
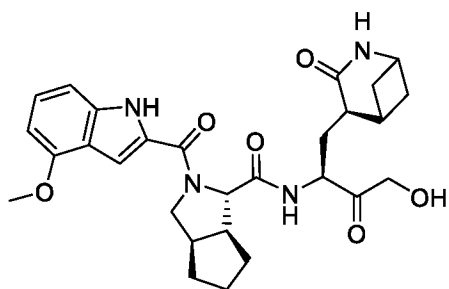
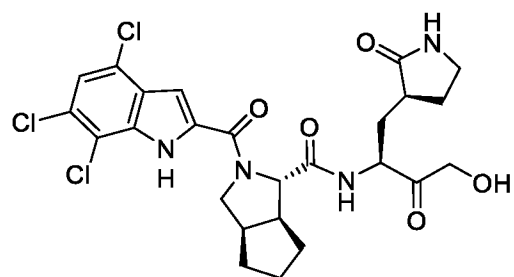
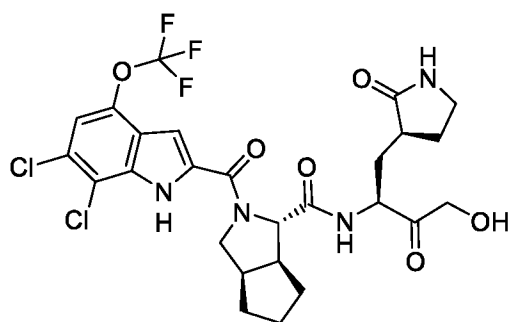


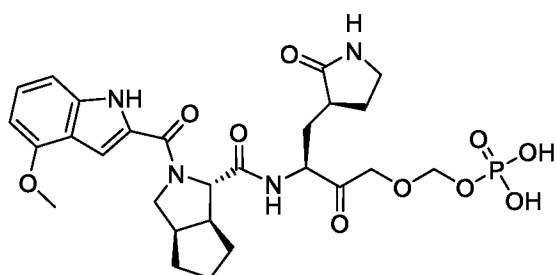
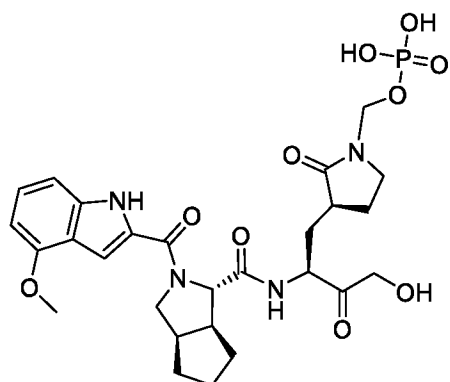
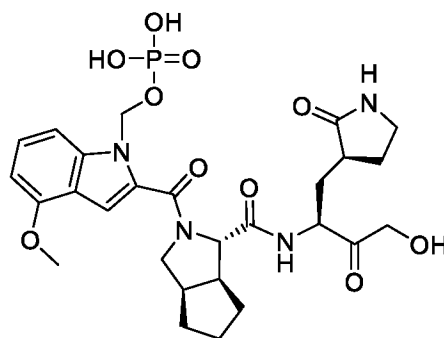
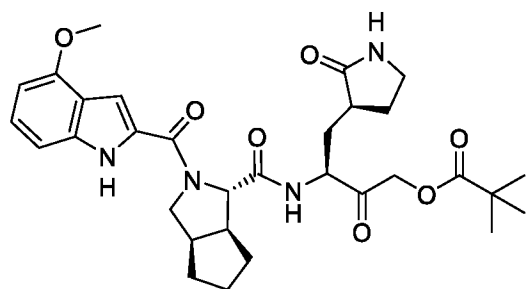
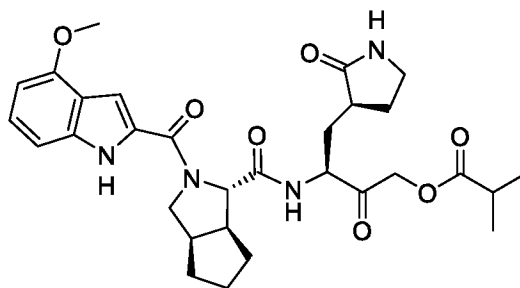
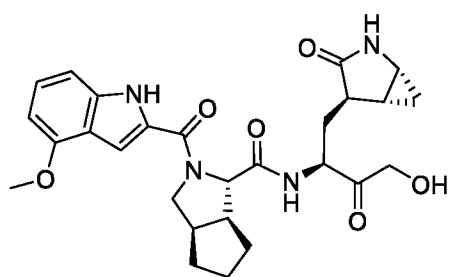
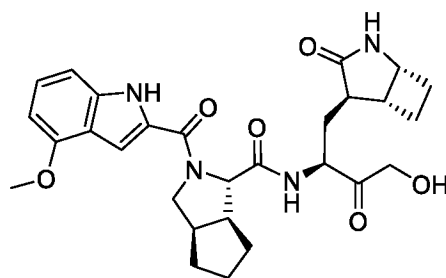
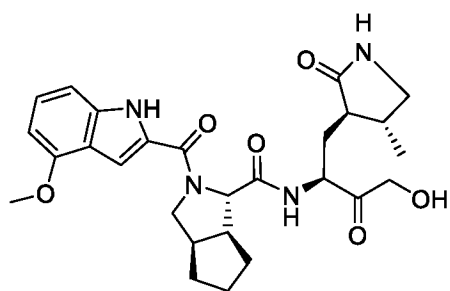


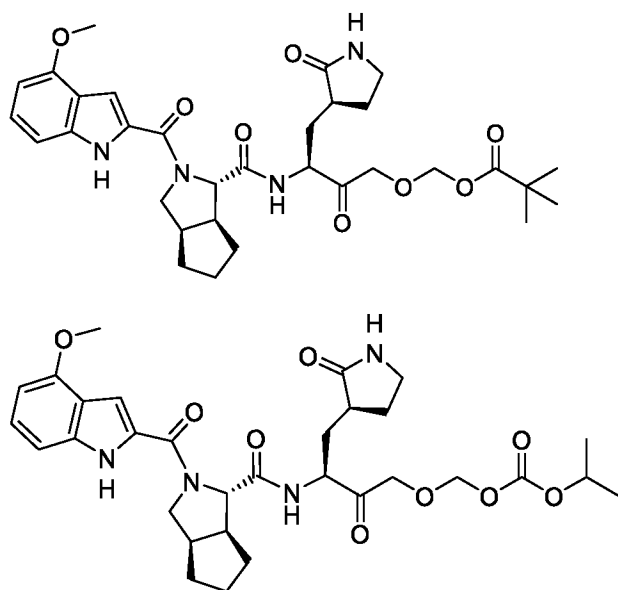












и

(включая фармацевтически приемлемые соли

любого из вышеуказанного.

5

ПРИМЕР А

Дуплексный анализ SARS-Cov-2 3CLpro и HRV3C

[0763] Анализы протеаз проводили в 384-луночных малообъемных полипропиленовых микротитровальных планшетах при комнатной температуре. Для дуплексного анализа добавляли 3CLpro и HRV3C с использованием Multidrop Combi (Thermo Scientific; Waltham, MA) и предварительно инкубировали в течение 30 мин с низкомолекулярными соединениями. Реакции инициировали путем добавления двух пептидных субстратов. Реакционные смеси инкубировали в течение 30 мин и гасили путем добавления 0,5%-й муравьиной кислоты (конечная концентрация) с последующей нейтрализацией с использованием 1%-го бикарбоната натрия (конечная концентрация). Пептиды-внутренние стандарты добавляли в 20 mM HEPES pH 8,0 для количественного определения протеазных продуктов. Для анализа посредством SAMDI-MS 2 мкл каждой реакционной смеси переносили с использованием 384-канального автоматизированного жидкостного манипулятора в матрицы на основе биочипов SAMDI, функционализированные презентирующим нейтривидин самособирающимся монослоем. Матрицы SAMDI инкубировали в течение 1 ч в камере с увлажнением, чтобы обеспечить специфическую иммобилизацию биотинилированных пептидных субстратов, расщепленных продуктов и внутренних стандартов. Образцы очищали путем промывки матриц SAMDI деионизированной ультрафильтрованной водой и сушили сжатым воздухом. Матрикс, содержащий альфа-циано коричную кислоту в смеси 80% ацетонитрила : 20% водного цитрата аммония, наносили в автоматическом формате путем дозирования по 50 нл в каждую ячейку матрицы. SAMDI-MS выполняли с использованием рефлексор-позитивного режима на системе AB Sciex TOF-TOF 5800 (AB Sciex, Framingham, MA) с анализом 400 снимков/ячейка, анализируемых со случайным замером из растра. Для анализа данных площадь под кривыми (пиками) (AUC) для продукта и внутреннего стандарта рассчитывали с использованием TOF/TOF Series Explorer

(AB Sciex), и рассчитывали количество образовавшегося продукта с использованием уравнения (AUC продукта / AUC внутреннего стандарта). Количество сгенерированного продукта рассчитывали с использованием соотношения площади под кривой (AUC) для продукта, деленной на AUC для внутреннего стандарта. Отрицательные контроли предварительно гасили 0,5%-й муравьиной кислотой (конеч. конц.). Надежность анализа определяли с помощью Z-фактора. Значения IC₅₀ определяли путем аппроксимации кривых с использованием четырехпараметрического уравнения в Graphpad Prism 8.

[0764] В таблице 1 обозначены соответствующие значения IC₅₀ для испытанных соединений, где А означает EC₅₀ < 20 нМ, В означает IC₅₀ ≥ 20 нМ и < 200 нМ, С означает IC₅₀ ≥ 200 нМ и < 2000 нМ, D означает IC₅₀ ≥ 2000 нМ и < 20 000 нМ и Е означает IC₅₀ ≥ 20 000 нМ и < 100 000 нМ. Как показано в таблице 1, соединения, описанные в настоящем документе (включая их фармацевтически приемлемые соли), способны эффективно ингибировать и могут быть использованы для лечения коронавируса и риновируса.

Таблица 1

15

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
1	D	E
2	C	D
3	E	D
4	C	D
5	E	C
6	D	C
7	C	C
8	C	D
9	B	D
10	D	C
11	C	D
12	D	E
13	A	C
14a	B	C
14b	C	C
15	A	B
16	B	C
17	B	D
18	B	C
19	C	D
20	C	C
21	C	D
22	C	D
23	B	D
24	B	E
25	D	D
26	B	D
27	A	D
27A	B	D
28	C	D
29	B	B
30	B	C

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
31	A	E
32	B	C
33	B	C
34	B	C
35	B	D
36	B	E
37	B	E
38	B	C
39	B	> 10 мкМ
40	C	C
41	A	> 10 мкМ
42	B	D
43	B	> 10 мкМ
44	B	> 10 мкМ
45	B	D
45A	B	D
46	B	C
47	B	D
47A	B	D
48	C	D
49	A	> 10 мкМ
49A	B	> 10 мкМ
50	B	> 10 мкМ
51	A	C
52	A	C
53	A	B
54	D	> 10
55	A	B
56	B	C
57	B	C
58	A	B
59_1	A	D

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
59_2	C	> 10 мкМ
59A_1	B	D
59A_2	C	> 10 мкМ
60	A	> 10 мкМ
60A	C	> 10 мкМ
61	C	> 10 мкМ
62	C	> 10 мкМ
63	B	> 10 мкМ
64	B	> 10 мкМ
65	A	C
66	B	> 10 мкМ
66A	C	> 10 мкМ
67	B	> 10 мкМ
68	B	> 10 мкМ
69_A	C	> 10 мкМ
69_B	> 10 мкМ	> 10 мкМ
70_1	A	C
70_2	C	> 10
70A_1	B	D
70A_2	> 10 мкМ	> 10 мкМ
71	C	> 10 мкМ
72	C	> 10 мкМ
73_1	B	> 10 мкМ
73_2	D	> 10 мкМ
74	> 10 мкМ	> 10 мкМ
75	B	> 10 мкМ
76	B	C
77	B	D
78	B	D
79	B	D
80	B	D
81	B	D
82	B	D
83	B	> 10 мкМ
84	B	D
85	B	D
86	B	D
87	A	D
88	A	D
89	A	> 10 мкМ
90	A	D
91	A	D
92	C	> 10 мкМ
93	A	> 10 мкМ
94	C	> 10 мкМ
95	B	C
96	D	> 10 мкМ
97	C	B
98	C	B
99	D	> 10 мкМ
100	B	C
101	A	C

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
102	C	> 10 мкМ
103	B	C
104	C	C
105	B	C
106	C	D
107	A	C
108	B	> 10 мкМ
109A	D	> 10 мкМ
109B	C	> 10 мкМ
110	> 10 мкМ	> 10 мкМ
111	> 10 мкМ	> 10 мкМ
112	> 10 мкМ	> 10 мкМ
113A	C	> 10 мкМ
113B	D	D
114	C	D
115	D	> 10 мкМ
116A	B	C
116B	C	> 10 мкМ
117	B	> 10 мкМ
118	D	> 10 мкМ
119	C	> 10 мкМ
120	A	> 10 мкМ
121	B	> 10 мкМ
122	B	> 10 мкМ
123	B	> 10 мкМ
124	A	D
125	C	> 10 мкМ
126	A	D
127	B	D
128	B	> 10 мкМ
129	A	> 10 мкМ
130	B	> 10 мкМ
131	B	B
132	C	> 10 мкМ
133	A	> 10 мкМ
134	A	D
135	B	D
136	A	D
137	B	> 10 мкМ
138	A	D
139	A	> 10 мкМ
140	B	D
141	B	D
142	C	> 10 мкМ
143	B	> 10 мкМ
144	B	D
145	A	B
146	A	D
147	A	D
148	B	C
149	B	D
150	C	> 10 мкМ

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
151	B	> 10 мкМ
152	B	> 10 мкМ
153	B	> 10 мкМ
154	A	D
155	B	> 10 мкМ
156	A	> 10 мкМ
157	B	–
158	A	D
159	B	> 10 мкМ
160	A	> 10 мкМ
161	B	> 10 мкМ
162	A	D
163	A	D
164	A	C
165	B	C
166	A	> 10 мкМ
167	C	> 10 мкМ
168	C	> 10 мкМ
169	B	C
170	B	C
171	B	D
172	A	D

Соединение	SARS-Cov-2	HRV
173	B	> 10 мкМ
174	B	D
175	C	> 10 мкМ
176	B	> 10 мкМ
177	D	> 10 мкМ
178	D	> 10 мкМ
179	A	C
180	B	C
181	B	C
182	C	> 10 мкМ
183	B	> 10 мкМ
184	A	D
185	C	> 10 мкМ
186	C	> 10 мкМ
187	C	> 10 мкМ
188	C	> 10 мкМ
189	C	> 10 мкМ
190	C	> 10 мкМ
191	C	> 10 мкМ
192	C	> 10 мкМ
193	C	> 10 мкМ

ПРИМЕР В АНАЛИЗ С КОРОНАВИРУСОМ

5 Анализ с коронавирусом OC43 в клетках HeLa

[0765] Бета-коронавирус человека OC43 приобретали в ATCC (Manassas, VA) и размножали с использованием клеток колоректального эпителия человека HCT-8 (ATCC). Клетки эпителия шейки матки человека (ATCC) использовали в качестве восприимчивых линий клеток-хозяев и их культивировали с использованием среды EMEM с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 1% (об/об) пенициллина/стрептомицина (P/S), 1% (об./об.) HEPES и 1% (об./об.) добавки cellgro glutagro™ (все Corning, Manassas, VA) при 37 °C. Для анализа активности против вируса OC43 1,5 x 10⁴ клеток HeLa на лунку сеяли в 100 мкл полной среды в белые 96-луночные планшеты с прозрачным дном при 37 °C на 24 ч, чтобы упростить прикрепление и дать клеткам восстановиться после стресса при посеве. На следующий день культуральную среду удаляли. К клеткам добавляли последовательные разведения соединений в 100 мкл среды для анализа (EMEM, 2% FBS, 1% P/S, 1% добавки cellgro glutagro™, 1% HEPES) и инкубировали в течение 4 ч при 37 °C в инкубаторе при 5%-м CO₂ и увлажнении. 100 мкл маточного раствора вируса OC43 разбавляли до известной концентрации, дающей оптимальный цитопатический эффект, вызывая снижение жизнеспособности клеток на 80–90%. 96-луночные планшеты инкубировали в течение 6 (HeLa) дней при 33 °C; каждый планшет содержит лунки с неинфицированным контролем, а также инфицированные вирусом лунки, которые не обрабатывали соединением. Планшеты для определения цитотоксичности без добавления вируса OC43 обрабатывали параллельно. В конце периода инкубации 100 мкл супернатанта клеточной культуры заменяли на 100 мкл реагента cell-titer-glo

(Promega, Madison, WI) и инкубировали в течение по меньшей мере 10 мин при комн. темп. перед измерением люминесценции. Люминесценцию измеряли на устройстве для считывания планшетов Envision, Perkin Elmer (Waltham, MA). Антивирусное ингибирование в% рассчитывали следующим образом: [(образец инфицированных клеток, обработанных соединением) - (инфицированный контроль без соединения)] / [(неинфицированный контроль) - (инфицированный контроль без соединения)] * 100; с использованием программного обеспечения GraphPad Prism (San Diego, CA), версия 8.3.1, строили диаграмму «доза противовирусного агента / ответ» в виде аппроксимации сигмоидальной функцией, модель «логарифм концентрации ингибитора / ответ - переменный наклон (четыре параметра)», и была рассчитана EC₅₀, которая представляет собой прогнозируемую концентрацию соединения, соответствующую 50%-му ингибированию вирусного цитопатического эффекта.

[0766] В таблице 2 обозначены соответствующие значения EC₅₀ и CC₅₀ для испытанных соединений, где А означает EC₅₀ < 100 нМ, В означает EC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1000 нМ, С означает EC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ и D означает EC₅₀ ≥ 10 000 нМ и < 100 000 нМ. Для CC₅₀ А означает CC₅₀ ≥ 10 000 нМ, В означает CC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ, и С означает CC₅₀ < 1000 нМ.

Таблица 2

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
1	C	A
2	B	A
3	D	A
4	C	A
5	C	A
6	C	A
7	B	A
8	C	A
9	B	A
10	C	A
11	C	A
12	D	A
13	C	A
14a	C	A
14b	C	A
15	B	A
16	B	A
17	B	A
18	B	A
19	B	A
20	A	A
21	B	A
22	C	A
23	B	A
24	B	A
25	C	A
26	B	A
27	B	A
27A	A	A
28	B	A

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
29	C	A
30	B	A
31	B	A
32	B	A
33	B	A
34	B	A
35	C	A
36	D	A
37	C	A
38	B	A
39	B	A
40	B	A
41	A	A
42	B	A
43	B	A
44	C	A
45	B	A
45A	B	A
46	D	A
47	B	A
47A	A	A
48	B	A
49	B	A
49A	B	A
50	B	A
51	C	A
52	C	A
53	B	A
54	D	A
55	B	A

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
56	D	A
57	B	A
58	B	A
59_1	B	A
59_2	C	A
59A_1	B	A
59A_2	C	A
60	A	A
60A	A	A
61	B	A
62	C	A
63	B	A
64	A	A
65	B	A
66	C	A
66A	B	A
67	C	A
68	B	A
69_A	C	A
69_B	D	A
70_1	B	A
70_2	C	A
70A_1	A	A
70A_2	> 10 мкМ	A
71	B	A
72	B	A
73_1	B	A
73_2	D	A
74	> 10 мкМ	A
75	B	A
76	> 10 мкМ	A
77	> 10 мкМ	A
78	C	A
79	B	A
80	C	A
81	C	A
82	> 10 мкМ	A
83	B	A
84	C	A
85	C	A
86	C	A
87	A	A
88	A	A
89	B	A
90	A	A
91	A	A
92	> 10 мкМ	A
93	C	A
94	C	A
95	B	A
96	C	A
97	> 10 мкМ	A

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
98	> 10 мкМ	A
99	> 10 мкМ	A
100	C	A
101	B	A
102	C	A
103	> 10 мкМ	A
104	> 10 мкМ	A
105	> 10 мкМ	A
106	C	A
107	> 10 мкМ	A
108	B	A
109A	C	A
109B	C	A
110	> 10 мкМ	A
111	D	A
112	> 10 мкМ	A
113A	C	A
113B	C	A
114	C	A
115	> 10 мкМ	A
116A	B	A
116B	C	A
117	B	A
118	> 10 мкМ	A
119	> 10 мкМ	A
120	A	A
121	A	A
122	A	A
123	B	A
124	B	A
125	A	A
126	A	A
127	B	A
128	A	A
129	A	A
130	A	A
131	> 10 мкМ	A
132	A	B
133	A	A
134	B	A
135	B	A
136	A	A
137	A	A
138	A	A
139	B	A
140	B	A
141	B	A
142	> 10 мкМ	A
143	B	A
144	B	A
145	C	A
146	B	A

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
147	B	A
148	B	A
149	B	A
150	> 10 мкМ	A
151	C	A
152	C	A
153	C	A
154	B	A
155	C	A
156	B	A
157	B	A
158	B	A
159	> 10 мкМ	A
160	B	A
161	A	A
162	A	A

Соединение	EC ₅₀	CC ₅₀
163	A	A
164	C	A
165	B	A
166	B	A
167	B	A
168	C	A
169	C	A
170	C	A
171	C	A
172	C	A
173	B	A
174	B	A
175	C	A
176	B	A
177	> 10 мкМ	A

Модель с инфекцией SARS-CoV-2 в клетках Huh7

- [0767] Среду для анализа, используемую для создания маточных растворов вируса и проверки антивирусной активности в клетках Huh-7, готовили путем добавления в DMEM 4% FBS, 2% HEPES 1M, 5 мл бикарбоната натрия 7,5% и 1% NEAA. Для проверки антивирусной активности клетки Huh7 высевали в 96-луночные планшеты (Corning® CellBIND® 96-well Microplate, кат. № 3300) при плотности 6000 клеток на лунку в среде для анализа. После роста в течение ночи клетки обрабатывали указанными концентрациями соединений и инфицировали адаптированным к Huh-7 SARS-CoV-2-GHB-03021/2020 с MOI 0,005 TCID₅₀/клетку (конечный объем 200 мкл/лунка в среде для анализа). В день 4 после инфицирования различия в жизнеспособности клеток, вызванные индуцированным вирусом цитопатическим эффектом (CPE), или специфичными для соединения побочными эффектами анализировали с помощью MTS, как описано ранее (PMID: 22575574).

Модель с инфекцией SARS-CoV-2 в клетках VeroE6

- [0768] Анализ активности против SARS-CoV-2 является производным от ранее созданного анализа SARS-CoV (PMID: 15961169). В этом анализе флуоресценция клеток Vero E6-eGFP снижается после инфицирования SARS-CoV-2 из-за цитопатогенного эффекта вируса. В присутствии противовирусного соединения ингибируется цитопатогенность, а флуоресцентный сигнал восстанавливается. На -1 день испытываемые соединения последовательно разбавляли в среде для анализа (DMEM с добавлением 2% об./об. FCS). Планшеты инкубировали (37 °C, 5% CO₂ и относительная влажность 95%) в течение ночи. В день 0 разбавленные соединения смешивали с клетками Vero E6-eGFP (25000 клеток/лунка), SARS-CoV-2-GHB-03021/2020 (20 TCID₅₀/лунка) и MDR1-ингибитором CP-100356 (конечная концентрация 0,5 мкМ) в 96-луночных планшетах blackview (Greiner Bio-One, Vilvoorde, Бельгия). Планшеты инкубировали в инкубаторе с увлажнением при 37 °C и 5% CO₂. Через 4 дня после заражения лунки исследовали на экспрессию eGFP с использованием сканирующего микроскопа с

аргоновым лазером. Параметры микроскопа были следующими: возбуждение при 488 нм и излучение при 510 нм, и флуоресцентные изображения лунок преобразовывали в значения сигнала. Результаты выражали в виде значений EC_{50} , определяемых как концентрация соединения, достигающего 50% восстановления сниженных вирусом сигналов eGFP по сравнению с необработанными инфицированными вирусом контрольными клетками. Токсичность соединений в отсутствие вируса оценивали в стандартном MTS-анализе, как описано ранее (PMID: 22575574).

[0769] В таблице 3 обозначены соответствующие значения EC_{50} и CC_{50} для испытанных соединений, где А означает $EC_{50} < 1000$ нМ, В означает $EC_{50} \geq 1000$ нМ и $< 10\,000$ нМ, С означает $EC_{50} \geq 10\,000$ нМ и $< 100\,000$ нМ. Для CC_{50} А означает $CC_{50} \geq 10\,000$ нМ, В означает $CC_{50} \geq 1000$ нМ и $< 10\,000$ нМ, С означает $CC_{50} < 1000$ нМ, > 100 означает > 100 μ М, > 50 означает > 50 μ М и > 10 означает > 10 мкМ.

Таблица 3

Соединение	Huh-7 (EC_{50})	Huh-7 (CC_{50})	VeroE6+Соед. (EC_{50})	VeroE6+Соед. (CC_{50})
1			> 100	> 100
2			В	А
3			> 100	> 100
4			В	> 100
5			С	> 100
6			> 100	> 100
7	В	А	В	А
8			С	> 100
9			В	> 100
10			> 100	> 100
11			С	> 100
12			> 100	> 100
13			В	> 100
14А			С	> 100
15	В	> 100	В	> 100
16	В	А	В	А
17	В	А		
18	В	> 100	В	> 100
19	В	А	В	> 100
20	> 100	В	В	
21			С	
22	В	> 100	С	> 100
23	В	> 100	В	> 100
24	В	А	В	> 100
25	С	> 100	С	> 100
26	С	> 100	С	> 100
27	В	> 100	В	> 100
27А	В	А	В	> 100
28	А	А	В	> 100
29	В	> 100	В	> 100
30	В	> 100	В	> 100
31	С	> 100	В	> 100

Соединение	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+Соед. (EC ₅₀)	VeroE6+Соед. (CC ₅₀)
32	B	> 100	B	> 100
33	B	> 100	A	> 100
34	C	> 100	B	> 100
35	C	> 100	C	> 100
36	C	> 100	C	> 100
37	B	> 100		
38	B	> 100	B	> 100
39	B	> 100	B	> 100
40	B	A	B	> 100
41	B	> 100	B	> 100
42	B	> 100	B	> 100
43	B	> 100	B	> 100
44	C	A	C	> 100
45	B	> 100	A	> 100
45A	B	A	B	A
46	C	A	C	> 100
47	B	> 100	B	> 100
47A	B	A	B	> 100
48	B	A	B	> 100
49	B	> 100	B	> 100
49A	B	A	B	A
50	B	A	B	> 100
51	> 100	> 100	> 100	> 100
52	C	> 100	B	> 100
53	A	> 100	B	> 100
54	> 100	> 100	> 100	> 100
55	B	> 100	B	> 100
56	C	> 100		
57	B	> 100		
58	A	> 100	A	> 100
59A 1	A	A	A	A
60	A	> 100	A	A
60A	B	B	B	> 100
61	B	> 100	B	> 100
62	C	> 100	C	A
63	A	A	A	A
64	A	A	A	A
65	A	> 100	A	A
66	C	> 100		
66A	B	A		
67	C	> 100		
68	B	> 100		
69 A	C	> 100		
69 B	> 100	> 100		
70 1	B	A	A	A
70 2	C	> 50	C	> 50
70A 1	B	A	B	A
70A 2	> 50	A	> 50	A
71	B	> 100		
72	B	> 100	B	> 100
74			C	A
75			B	> 100

Соединение	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+Соед. (EC ₅₀)	VeroE6+Соед. (CC ₅₀)
76			C	> 100
77			C	A
78			C	> 100
79	B	> 50	B	> 50
80	B	> 50	B	> 50
81	C	> 50	B	> 50
82	> 50	> 50	C	> 50
83	A	> 50	A	> 50
84	> 50	> 50	B	> 50
85	C	> 50	B	> 50
86	C	> 50	C	> 50
87	B	A	A	> 100
88	A	A	A	> 100
89	A	> 50	A	> 100
90	A	> 50	A	> 100
91	A	A	A	A
92			C	> 100
93	C	> 100	C	> 50
94	C	> 100		
95	B	> 50	B	> 50
96	> 100	A		
97	> 100	> 100		
98	> 50	> 50	C	A
99			C	A
100	C	> 50	C	> 100
101	B	> 50	B	A
102	C	> 100	B	> 100
103	C	> 100	C	> 100
104	C	> 100	C	> 100
105	C	> 100	C	> 100
106	C	A	C	> 50
107	C	> 50	C	> 100
108	C	> 50	B	> 50
109A	> 50	A	B	A
109B	C	A	C	> 50
110	> 50	> 50	> 50	> 50
111	B	A	> 100	> 100
112	> 100	A		
113A	C	> 50	C	> 50
113B	> 50	> 50	C	> 50
114			C	> 50
115	> 50	A	> 50	> 50
116A	A	A	B	> 50
116B	B	A	B	A
117	A	> 50	A	> 50
118	> 50	A	> 50	> 50
119	> 50	> 50	> 50	> 50
120	A	B	A	A
121	A	> 50	B	> 50
122	A	> 50	A	> 50
123	B	> 50	B	> 50
124	A	> 50	A	> 50

Соединение	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+Соед. (EC ₅₀)	VeroE6+Соед. (CC ₅₀)
125	A	A	A	> 50
126	B	> 50	B	> 50
127	A	A	A	> 50
128	A	A	B	A
129	A	A	A	A
130	A	A	A	A
132	A	A	A	A
133	A	> 50	A	> 50
134	B	> 50	B	> 50
135	A	A	A	A
136	A	> 50	A	> 50
137	A	A	B	> 50
138	A	> 50	B	> 50
139	A	> 50	A	> 50
140	B	A	B	> 50
141	> 50	A	> 50	> 50
142	> 10	> 10	> 50	> 50
143	A	> 10	A	> 50
144	B	> 10	A	> 50
145	C	> 50	C	> 50
146	B	A	B	> 50
147	C	> 50	C	> 50
148	A	A	A	> 50
149	A	B	A	A
150	> 50	> 50	> 50	> 50
151	B	> 50	C	> 50
152	C	> 50	C	> 50
153	C	A	C	> 50
154	A	> 50	B	> 50
155	> 50	> 50	C	> 50
156	A	> 50	A	> 50
157	B	> 50	B	> 50
158	A	A	A	> 50
159	> 10	> 50	C	> 50
160	A	A	A	> 50
161	A	A	B	> 50
162	A	> 50	A	> 50
163	B	> 50	B	> 50
164	> 10	B	C	> 50
165	A	> 10	A	> 50
166	A	B	A	A
167	A	> 10	A	> 50
168	B	> 10	B	> 50
169	B	> 10	B	> 50
170	B	> 10	C	> 50
171	B	> 10	B	> 50
172	A	> 10	A	> 50
173	B	B	A	> 50
174	A	B	A	B
178	> 10	> 10	> 50	> 50
179	> 10	> 10	C	> 50
180	B	> 10	B	> 50

Соединение	Huh-7 (EC ₅₀)	Huh-7 (CC ₅₀)	VeroE6+Соед. (EC ₅₀)	VeroE6+Соед. (CC ₅₀)
181	B	> 10	B	> 50
182	> 10	B	B	A
183	B	B	A	B

[0770] В таблицах 2 и 3 показано, что соединения, описанные в настоящем документе (включая их фармацевтически приемлемые соли), могут эффективно ингибировать и лечить коронавирус.

5

ПРИМЕР C АНАЛИЗЫ С ПИКОРНАВИРУСОМ И НОРОВИРУСОМ

[0771] Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, испытывают согласно протоколу, аналогичному протоколу, описанному в одной из следующих статей: Kim et al., Journal of Virology (2012) 86(21):11754-11762, Zhang et al., JACS (2020) (https://dx.doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01828), and U.S. Patent No. 9,603,864.

10

[0772] Протоколы Kim et al. и Zhang et al. могут быть использованы для тестирования активности против коронавируса.

ПРИМЕР D

15

[0773] Для анализа на катепсин L 10 пМ катепсина L человека (R&D Systems; Minneapolis, MN, США) предварительно инкубировали в течение 30 мин с испытуемыми соединениями. Реакции инициировали путем добавления пептидного субстрата Z-FR-AMC (конечная концентрация 2 мкМ, Анаспес; Fremont, CA, США). Флуоресценцию измеряли с 2-минутными интервалами в течение 30 мин с использованием модуля фильтров 355/460 возбуждение/испускание на устройстве для считывания планшетов Envision (Perkin Elmer; Waltham, MA). Значения IC₅₀ рассчитывали для каждого анализа путем аппроксимации кривых с использованием четырехпараметрического уравнения в GraphPad Prism.

20

[0774] В таблице 4 обозначены соответствующие значения IC₅₀ для испытанных соединений, где А означает IC₅₀ ≥ 10 000 нМ, В означает IC₅₀ ≥ 1000 нМ и < 10 000 нМ, С означает IC₅₀ ≥ 100 нМ и < 1000 нМ, D означает IC₅₀ < 100 нМ.

25

Таблица 4

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
2	B
4	C
7	D
8	C
9	C
11	D
13	B

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
14A	A
14B	A
15	B
16	A
17	B
18	A
19	C

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
20	A
22	C
23	C
24	C
25	C
26	D
27	A
27A	A
28	D
29	C
30	D
31	A
32	A
33	C
34	A
35	A
36	A
37	A
38	D
39	A
40	C
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
45A	A
46	B
47	A
47A	A
48	C
49	> 3,3 мкМ
49A	A
50	A
51	C
52	A
53	A
54	A
55	A
56	A
57	A
58	B
59_1	A
59_2	A
59A_1	A
59A_2	A
60	A
60A	A
61	A
62	A
63	A
64	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
65	A
66	A
66A	A
67	A
68	A
69_A	A
69_B	A
70_1	A
70_2	A
70A_1	A
70A_2	A
71	A
72	> 3,3 мкМ
73_1	A
73_2	A
74	A
75	A
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	A
85	A
86	A
87	A
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	A
95	A
96	B
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	A
109A	A
109B	A

Соединение	Катепсин L IC ₅₀
110	A
111	D
112	B
113A	A
113B	A
114	A
115	A
116A	A
116B	A
117	A
118	A
119	A
120	A
121	A
122	A
123	A
124	A
125	A
126	A
127	A
128	A
129	A
130	A
131	A
132	A
133	A
134	A
135	A
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	C
142	A
143	A
144	A
145	C
146	B
147	A
148	A
149	B
150	A
151	A

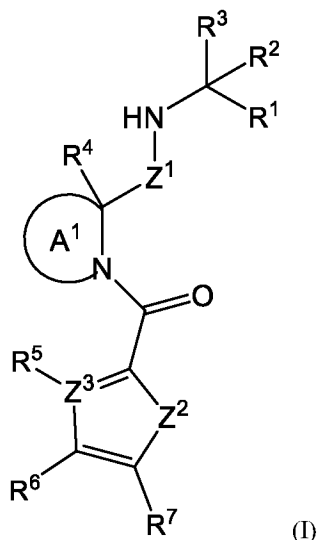
Соединение	Катепсин L IC ₅₀
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A
158	A
159	A
160	A
161	A
162	A
163	A
164	B
165	B
166	B
167	A
168	A
169	B
170	C
171	A
172	B
173	A
174	B
175	A
176	A
177	A
178	A
179	B
180	B
181	B
182	A
183	B
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A

- 5 [0775] Хотя вышеизложенное описано достаточно детально с использованием иллюстраций и примеров для четкости и понятности, специалистам в данной области будет понятно, что возможно внесение многочисленных и разнообразных модификаций без отклонения от сущности настоящего

описания. Таким образом, следует четко понимать, что формы, описанные в настоящем документе, лишь иллюстративны, и предполагается, что они не должны ограничивать объем настоящего описания, а, напротив, охватывают все модификации и альтернативы в рамках истинного объема и сущности настоящего описания.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру:



5 где:

Z¹ представляет собой –C(=O)– или –CH(CF₃)–;

Z² представляет собой O, S или NR⁸, причем R⁸ представляет собой H или незамещенный C₁₋₄ алкил;

Z³ представляет собой N или C, и, если Z³ представляет собой N, то R⁵ отсутствует;

10 кольцо A¹ выбрано из группы, состоящей из незамещенного или замещенного азетидина, незамещенного или замещенного пирролидина и незамещенного или замещенного пиперидина, причем азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть необязательно замещены одной или более группами R^x, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероцикла и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила, и при этом азетидин, пирролидин и пиперидин могут быть соединены с циклическим фрагментом, выбранным из группы, состоящей из моноциклического C₃₋₇ циклоалкила, бициклического C₅₋₉ циклоалкила, моноциклического C₃₋₇ циклоалкенила, бициклического C₅₋₉ циклоалкенила и фенила, причем циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спиросоединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного C₂₋₄ алкенила и незамещенного или замещенного C₃₋₆ моноциклического циклоалкила;

25 R¹ выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного или замещенного C₂₋₅ алкинила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного кетоамида, незамещенного или

- замещенного $-C(=O)-N$ -сульфонамидо, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^-)$, $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$, $-C(=O)\text{CH}_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{10})_2)$, $-C(=O)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{11\text{A}})_2-\text{O}-((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^{11\text{B}})_2)$, $-C(=O)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{12\text{A}})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{12\text{B}}$ и $-C(=O)\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(\text{R}^{13\text{A}})_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13\text{B}}$, причем каждый R^9 , каждый R^{10} , каждый $\text{R}^{11\text{B}}$, и $\text{R}^{12\text{B}}$, и $\text{R}^{13\text{B}}$ независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил);
- каждый $\text{R}^{11\text{A}}$, каждый $\text{R}^{12\text{A}}$ и каждый $\text{R}^{13\text{A}}$ независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил;
- R^2 представляет собой водород, дейтерий или галоген;
- R^3 представляет собой незамещенный или замещенный C -амидо(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил), незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) или незамещенный или замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил);
- R^4 представляет собой водород, дейтерий или галоген;
- R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного C_{1-6} алкила и незамещенного C_{1-4} галогеналкила; и
- R^6 и R^7 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-6} алкила, незамещенного или замещенного фенила, незамещенного или замещенного ацила, незамещенного или замещенного C -карбоксии и незамещенного или замещенного сульфонила; или
- R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–9-членного насыщенного или ненасыщенного кольца или кольцевой системы, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O , N и S .
2. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный кетоамид.
 3. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный ацил.
 4. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный $-C(=O)-N$ -сульфонамидо.
 5. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{S}(=\text{O})_2-\text{O}^-)$.
 6. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-\text{CH}(\text{OH})((\text{P}=\text{O})(\text{OR}^9)_2)$, причем каждый R^9 независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил).

7. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-C(=O)CH_2-O-((P=O)(OR^{10})_2)$, причем каждый R^{10} независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил).
- 5 8. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{11A})_2-O-((P=O)(OR^{11B})_2)$, причем каждый R^{11A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и каждый R^{11B} независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил).
- 10 9. Соединение по п. 8, в котором каждый R^{11A} представляет собой водород.
10. Соединение по п. 8, в котором один R^{11A} представляет собой водород; а другой R^{11A} представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
11. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{12A})_2-O-C(=O)-OR^{12B}$, причем каждый R^{12A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и R^{12B}
- 15 независимо представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или замещенный арил(C_{1-4} алкил).
12. Соединение по п. 11, в котором каждый R^{12A} представляет собой водород.
13. Соединение по п. 11, в котором один R^{12A} представляет собой водород; а другой R^{12A}
- 20 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.
14. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой $-C(=O)CH_2-O-C(R^{13A})_2-O-C(=O)-R^{13B}$, причем каждый R^{13A} независимо представляет собой водород или незамещенный C_{1-4} алкил; и при этом R^{13B} представляет собой водород, незамещенный C_{1-6} алкил, незамещенный C_{2-6} алкенил, незамещенный C_{1-6} галогеналкил, незамещенный или замещенный арил или незамещенный или
- 25 замещенный арил(C_{1-4} алкил).
15. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой циано.
16. Соединение по п. 1, в котором R^1 представляет собой незамещенный или замещенный C_{2-5} алкинил.
17. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором Z^1 представляет собой $-C(=O)-$.
- 30 18. Соединение по любому из пп. 1–16, в котором Z^1 представляет собой $-CH(CF_3)-$.
19. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A^1 представляет собой незамещенный азетидин.
20. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A^1 представляет собой замещенный азетидин, замещенный одной или более группами R^x , независимо выбранными из группы,
- 35 состоящей из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C_{1-4} алкила, незамещенного или замещенного C_{2-4} алкенила, незамещенного или замещенного C_{1-8} алкокси, незамещенного или

замещенного C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероциклила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила.

21. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой незамещенный пирролидин.

5 22. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой замещенный пирролидин, замещенный одной или более группами R^x, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероциклила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила.

10 23. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой незамещенный пиперидин.

 24. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой замещенный пиперидин, замещенный одной или более группами R^x, независимо выбранными из группы, состоящей из дейтерия, галогена, незамещенного или замещенного C₁₋₄ алкила, незамещенного или замещенного C₂₋₄ алкенила, незамещенного или замещенного C₁₋₈ алкокси, незамещенного или замещенного C₃₋₆ циклоалкила, незамещенного или замещенного арила, незамещенного или замещенного гетероарила, незамещенного или замещенного гетероциклила и незамещенного C₁₋₄ галогеналкила.

15 25. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой незамещенный или замещенный азетидин, причем азетидин может быть соединен с циклическим фрагментом, выбранным из группы, состоящей из моноциклического C₃₋₇ циклоалкила, бициклического C₅₋₉ циклоалкила, моноциклического C₃₋₇ циклоалкенила, бициклического C₅₋₉ циклоалкенила и фенила, при этом циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спиросоединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила и незамещенного C₂₋₄ алкенила.

20 26. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой незамещенный или замещенный пирролидин, причем пирролидин может быть соединен с циклическим фрагментом, выбранным из группы, состоящей из моноциклического C₃₋₇ циклоалкила, бициклического C₅₋₉ циклоалкила, моноциклического C₃₋₇ циклоалкенила, бициклического C₅₋₉ циклоалкенила и фенила, при этом циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спиросоединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C₁₋₄ алкила и незамещенного C₂₋₄ алкенила.

30 27. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A¹ представляет собой незамещенный или замещенный пиперидин, причем пиперидин может быть соединен с циклическим фрагментом, выбранным из группы, состоящей из моноциклического C₃₋₇ циклоалкила, бициклического

5 C_{5-9} циклоалкила, моноциклического C_{3-7} циклоалкенила, бициклического C_{5-9} циклоалкенила и фенила, при этом циклический фрагмент соединен с азетидином, пирролидином и пиперидином путем конденсации или спиросоединения, которые могут быть необязательно замещены одним или более фрагментами, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, незамещенного C_{1-4} алкила и незамещенного C_{2-4} алкенила.

28. Соединение по любому из пп. 25–27, в котором циклический фрагмент представляет собой моноциклический C_{3-7} циклоалкил.

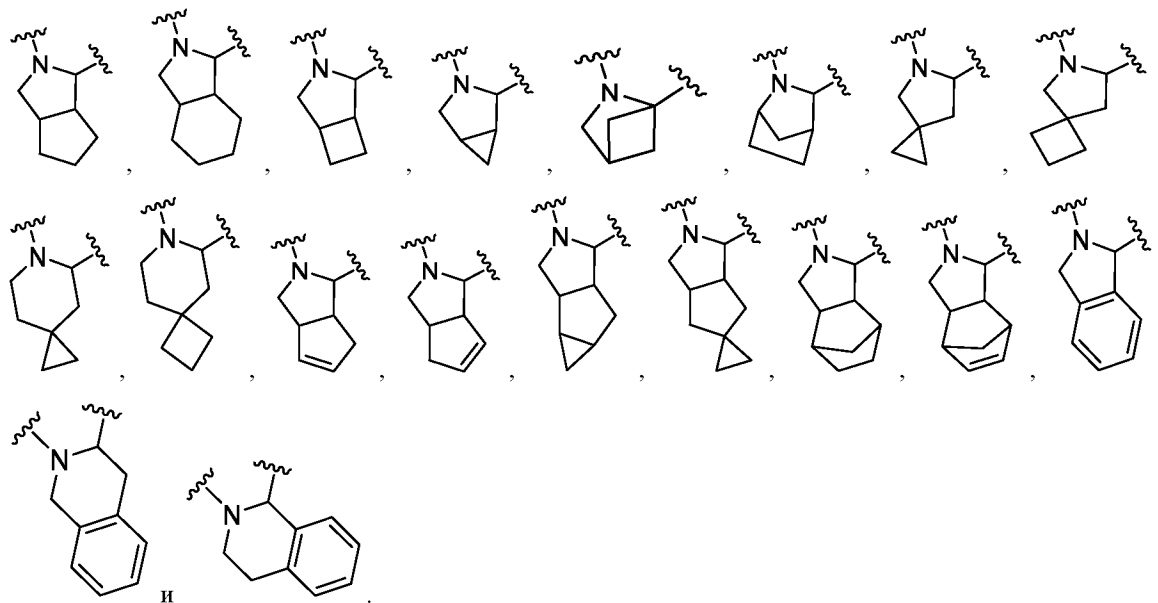
29. Соединение по любому из пп. 25–27, в котором циклический фрагмент представляет собой бициклический C_{5-9} циклоалкил.

10 30. Соединение по любому из пп. 25–27, в котором циклический фрагмент представляет собой моноциклический C_{3-7} циклоалкенил.

31. Соединение по любому из пп. 25–27, в котором циклический фрагмент представляет собой бициклический C_{5-9} циклоалкенил.

15 32. Соединение по любому из пп. 25–27, в котором циклический фрагмент представляет собой фенил.

33. Соединение по любому из пп. 1–18, в котором кольцо A^1 выбрано из группы, состоящей из:



20

34. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором Z^2 представляет собой O.

35. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором Z^2 представляет собой S.

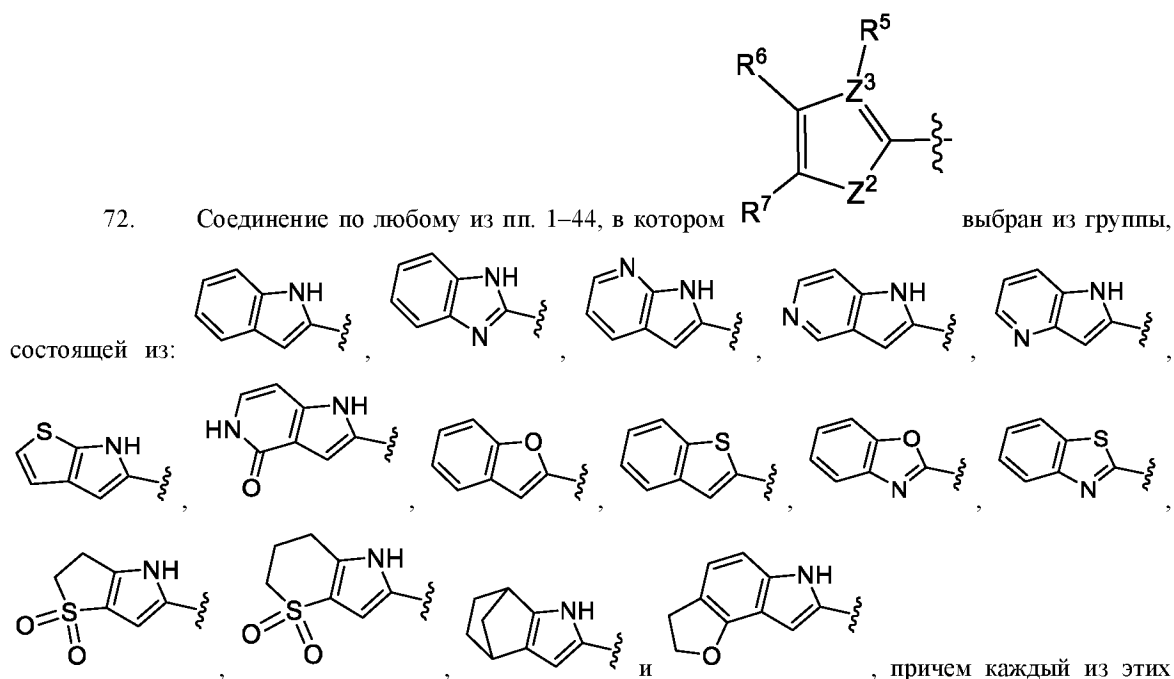
36. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором Z^2 представляет собой NR^8 , причем R^8 представляет собой H.

25 37. Соединение по любому из пп. 1–33, в котором Z^2 представляет собой NR^8 , причем R^8 представляет собой незамещенный C_{1-4} алкил.

38. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором Z^3 представляет собой N; а R^5 отсутствует.

39. Соединение по любому из пп. 1–37, в котором Z^3 представляет собой CR^5 .
40. Соединение по п. 39, в котором R^5 представляет собой водород.
41. Соединение по п. 39, в котором R^5 представляет собой дейтерий.
42. Соединение по п. 39, в котором R^5 представляет собой галоген.
- 5 43. Соединение по п. 39, в котором R^5 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.
44. Соединение по п. 39, в котором R^5 представляет собой незамещенный C_{1-4} галогеналкил.
45. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой водород.
46. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой дейтерий.
47. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой галоген.
- 10 48. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.
49. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой незамещенный или замещенный фенил.
50. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой незамещенный или замещенный ацил.
- 15 51. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой незамещенный или замещенный С-карбокси.
52. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 представляет собой незамещенный или замещенный сульфонил.
- 20 53. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой водород.
54. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой дейтерий.
55. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой галоген.
56. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой незамещенный C_{1-6} алкил.
- 25 57. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой незамещенный или замещенный фенил.
58. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой незамещенный или замещенный ацил.
59. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой незамещенный или замещенный С-карбокси.
- 30 60. Соединение по любому из пп. 1–52, в котором R^7 представляет собой незамещенный или замещенный сульфонил.
61. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного насыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.
- 35

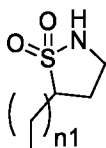
62. Соединение по п. 61, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного циклоалкильного кольца или циклоалкенильного кольца.
- 5 63. Соединение по п. 61, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного гетероциклильного кольца.
- 10 64. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного ненасыщенного кольца, которое может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.
- 15 65. Соединение по п. 64, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного арильного кольца или 4–7-членного гетероарильного кольца.
66. Соединение по п. 65, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного фенильного кольца.
- 15 67. Соединение по п. 65, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 5–6-членного гетероарильного кольца.
- 20 68. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 4–7-членного гетероциклильного кольца.
- 25 69. Соединение по п. 68, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенного 5–6-членного гетероциклильного кольца.
70. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенной 4–9-членной насыщенной кольцевой системы, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.
- 30 71. Соединение по любому из пп. 1–44, в котором R^6 и R^7 взяты вместе с углеродом, к которому присоединен каждый из R^6 и R^7 , для образования необязательно замещенной 4–9-членной ненасыщенной кольцевой системы, которая может необязательно содержать 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S.



- фрагментов может быть незамещенным или замещенным.
73. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой незамещенный C-амидо(C_{1-4} алкил).
74. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой замещенный C-амидо(C_{1-4} алкил).
75. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).
76. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).
77. Соединение по п. 75 или п. 76, причем моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) представляет собой 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).
78. Соединение по п. 75 или п. 76, причем моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил) представляет собой 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероарил(C_{1-4} алкил).
79. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой незамещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).
80. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 представляет собой замещенный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).
81. Соединение по п. 79 или п. 80, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил) представляет собой 5-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C_{1-4} алкил).

82. Соединение по п. 79 или п. 80, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил) представляет собой 6-членный моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил).

83. Соединение по п. 79 или 80, причем моноциклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил) представляет собой азепан-2-он(C₁₋₄ алкил), имидазолидин-2-он(C₁₋₄ алкил), тетрагидропиримидин-2-он(C₁₋₄ алкил), 1,3-дигидро-2Н-имидазол-2-он(C₁₋₄ алкил), пирролидин-2-он(C₁₋



4 алкил), пиперидин-2-он(C₁₋₄ алкил) или , где n1 равно 1, 2, 3 или 4.

84. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R³ представляет собой незамещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил).

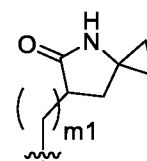
85. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R³ представляет собой замещенный бициклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил).

86. Соединение по п. 84 или п. 85, причем бициклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил) представляет собой 9-членный или 10-членный бициклический азотсодержащий гетероарил(C₁₋₄ алкил).

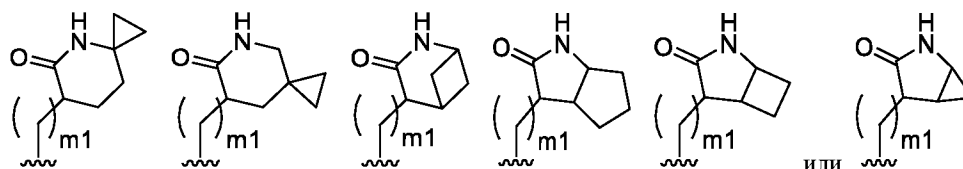
87. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R³ представляет собой незамещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил).

88. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R³ представляет собой замещенный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил).

89. Соединение по п. 87 или п. 88, в котором бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил) представляет собой 9-членный или 10-членный бициклический азотсодержащий гетероцикл(C₁₋₄ алкил).



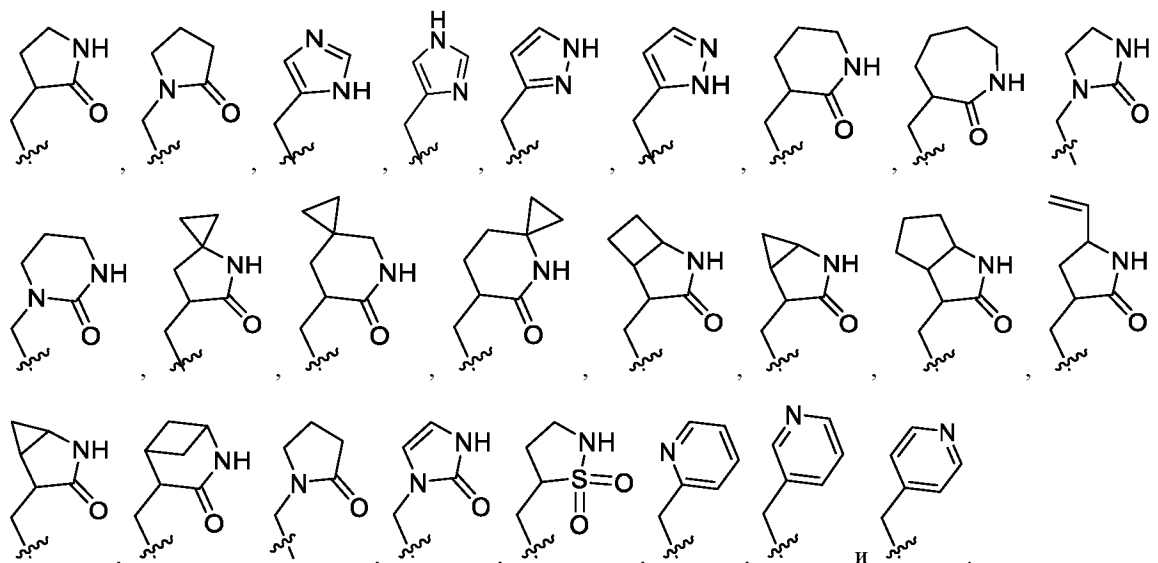
90. Соединение по п. 87 или 88, в котором R³ представляет собой ,



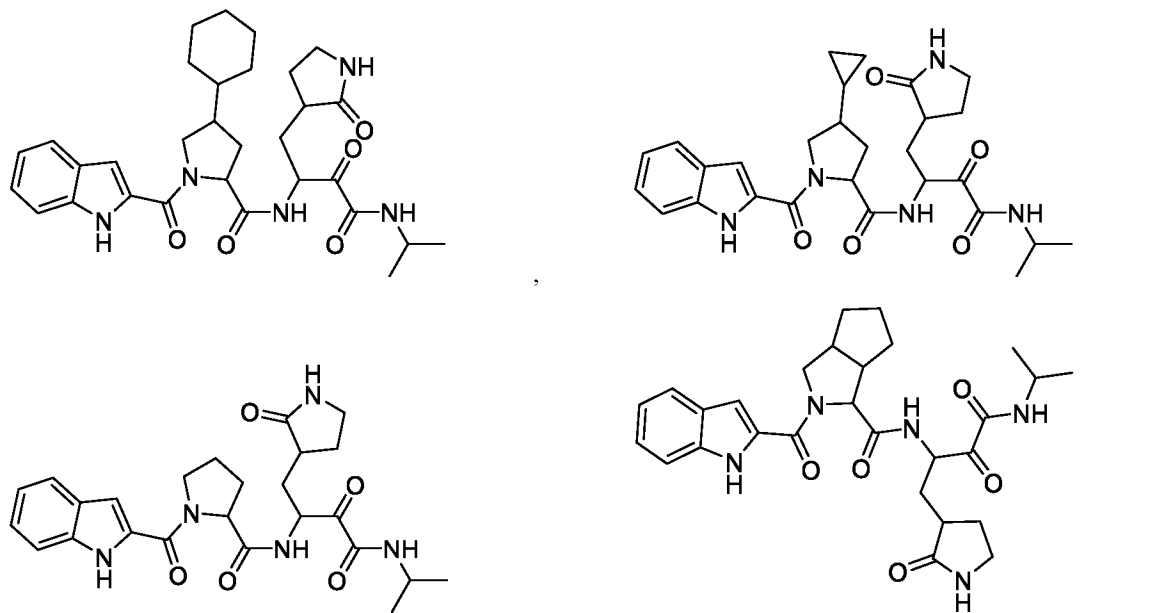
или , причем каждый

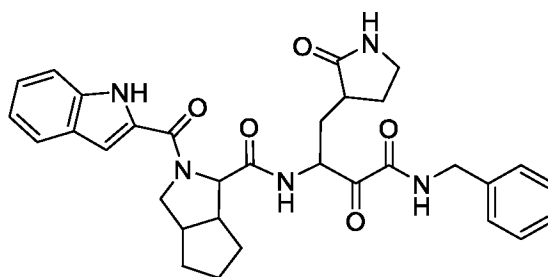
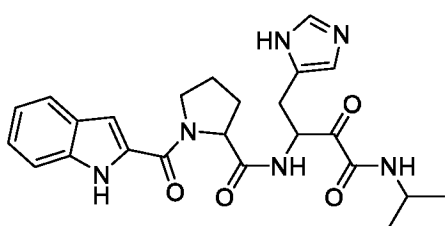
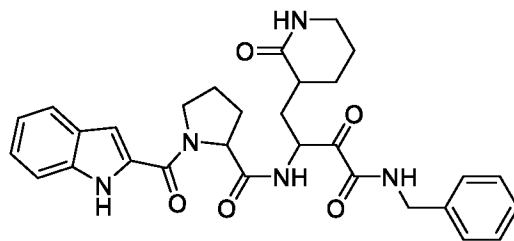
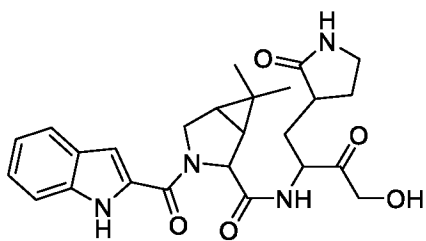
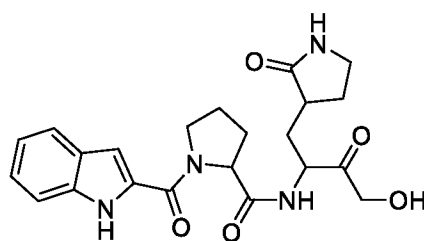
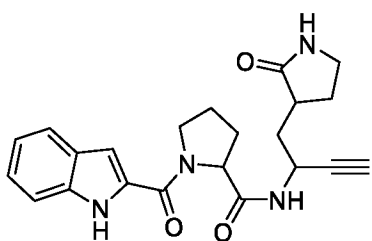
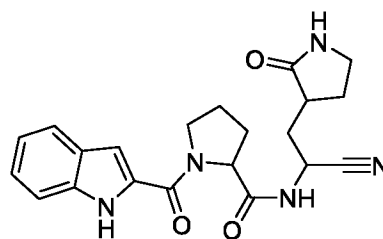
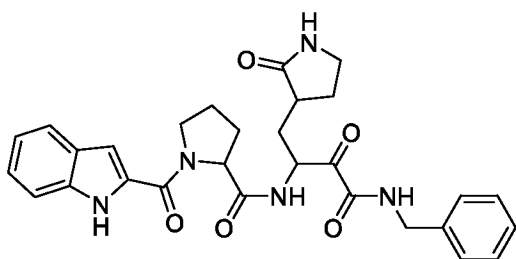
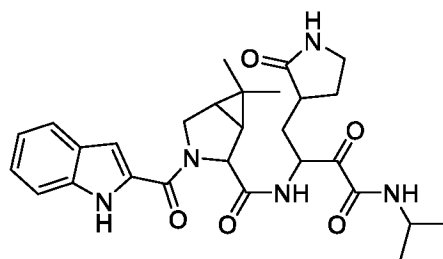
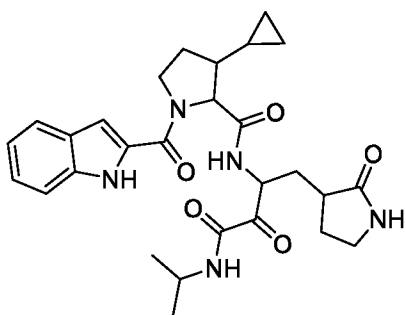
m1 независимо представляет собой 1, 2, 3 или 4.

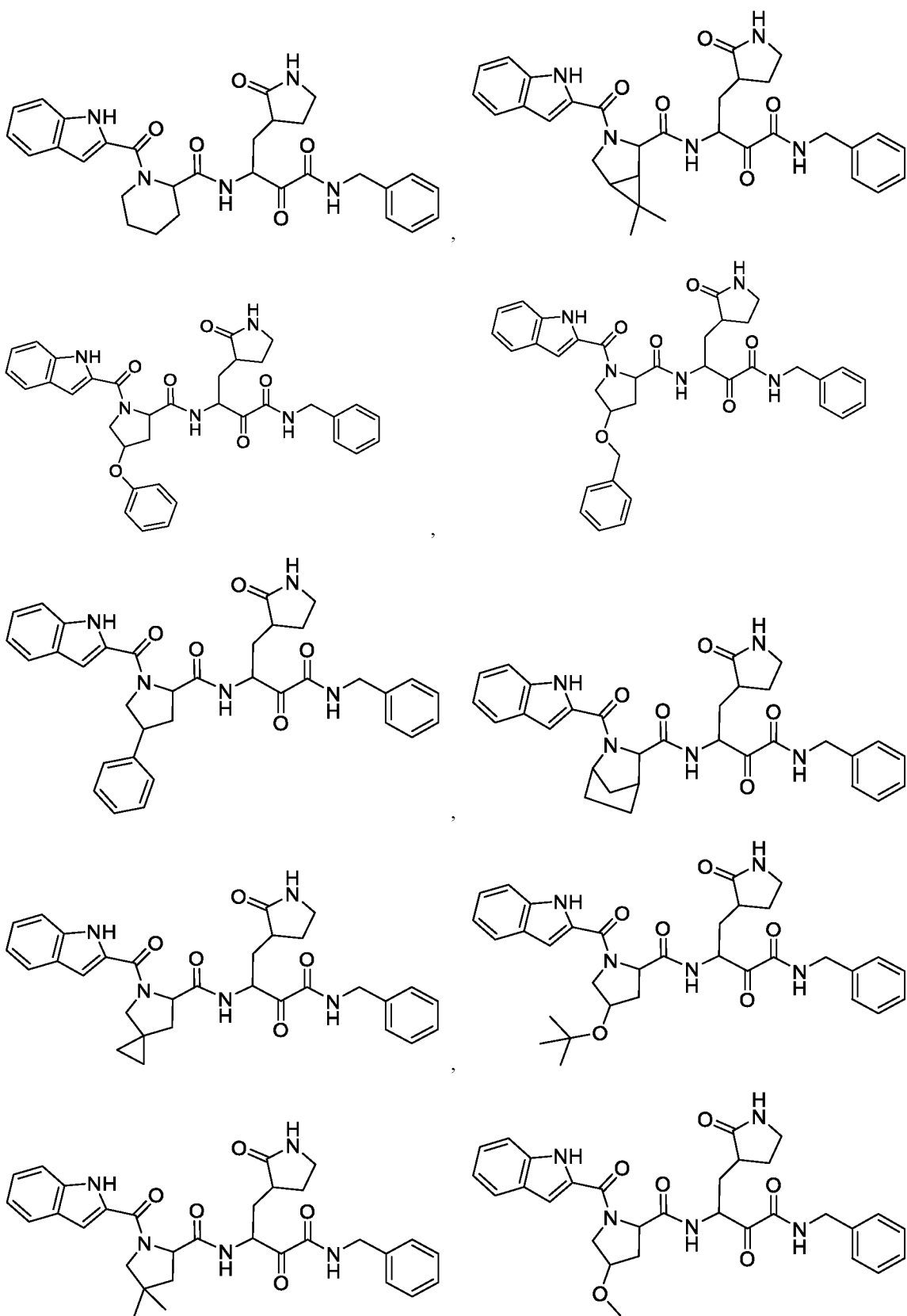
91. Соединение по любому из пп. 1–72, в котором R^3 выбран из группы, состоящей из:

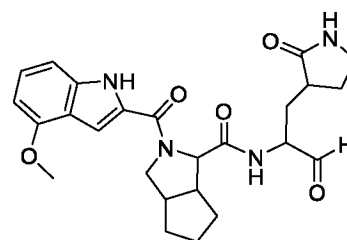
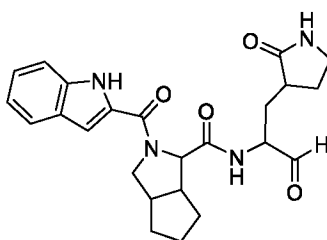
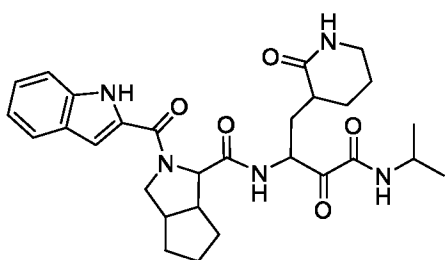
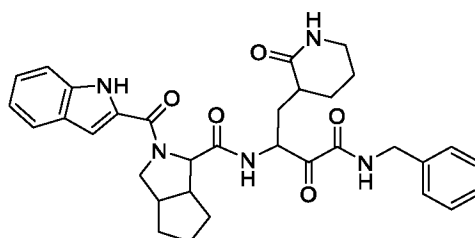
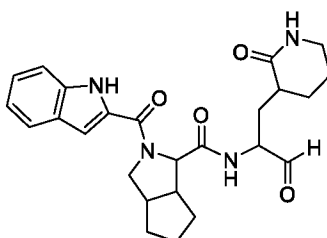
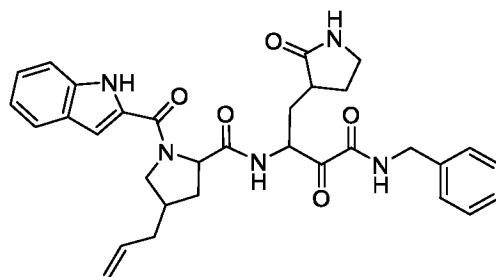
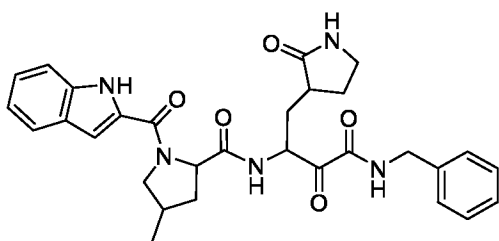
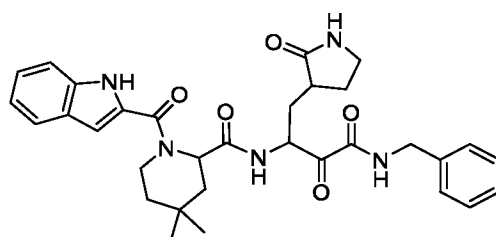
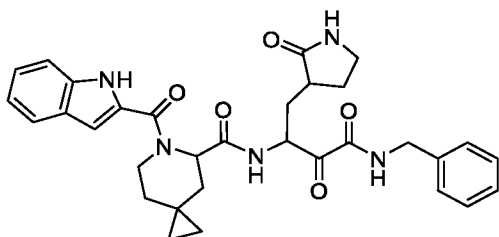
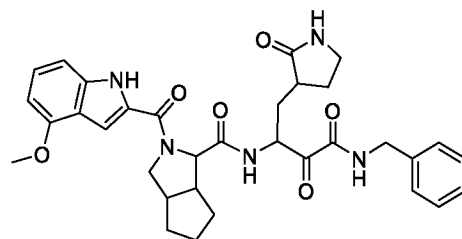
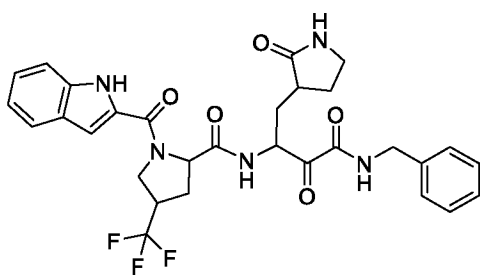


- 5 92. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^2 представляет собой водород.
 93. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^2 представляет собой дейтерий.
 94. Соединение по любому из пп. 1–91, в котором R^2 представляет собой галоген.
 95. Соединение по любому из пп. 1–94, в котором R^4 представляет собой водород.
 96. Соединение по любому из пп. 1–94, в котором R^4 представляет собой дейтерий.
 10 97. Соединение по любому из пп. 1–94, в котором R^4 представляет собой галоген.
 98. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

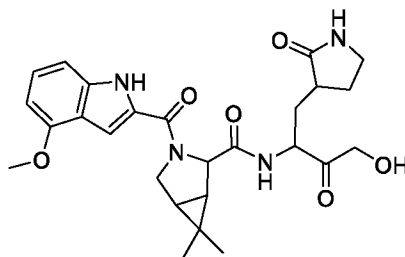
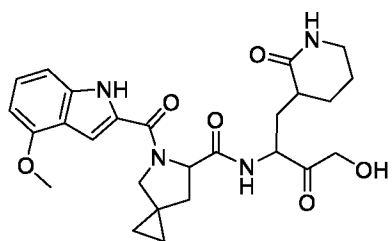
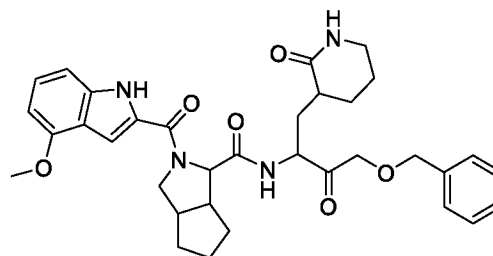
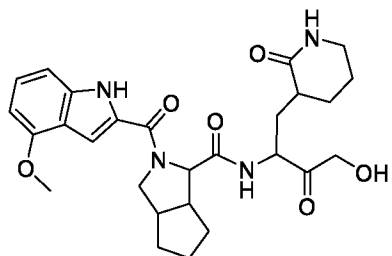
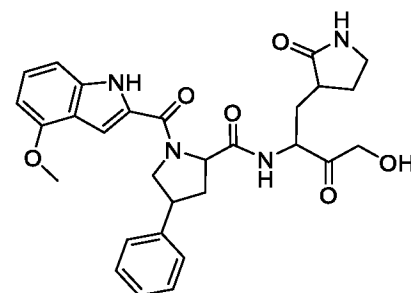
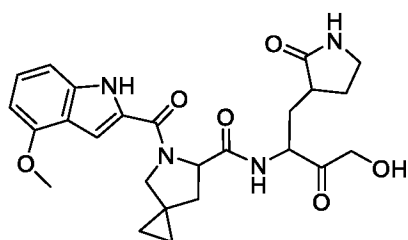
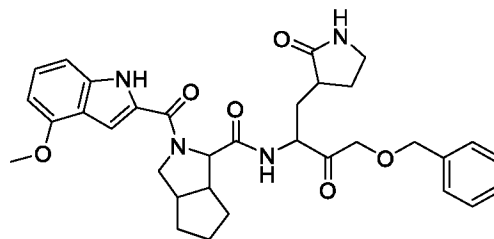
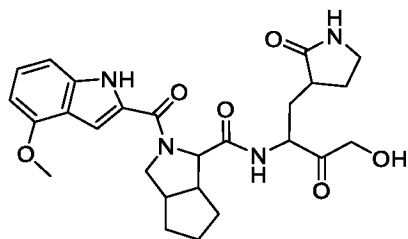
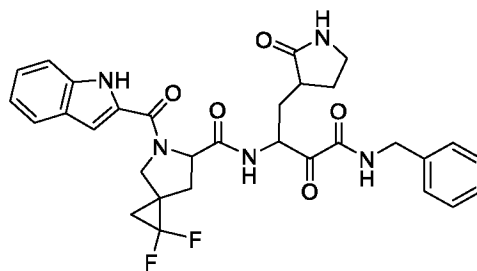
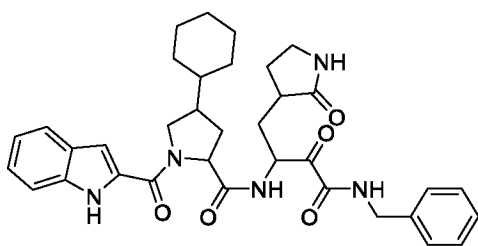


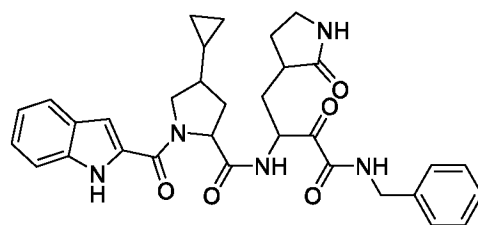
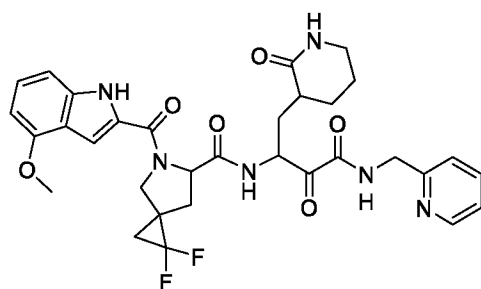
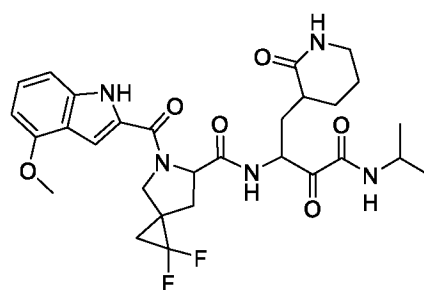
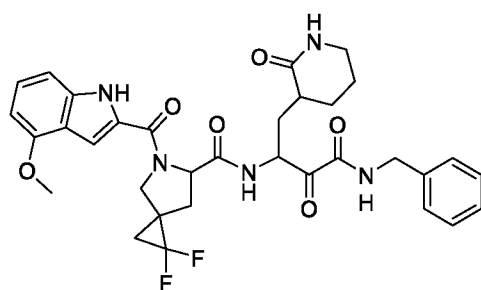
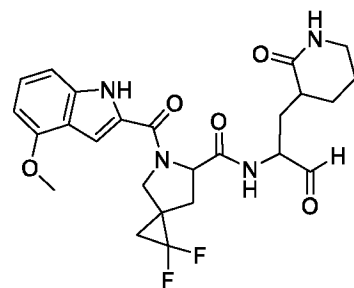
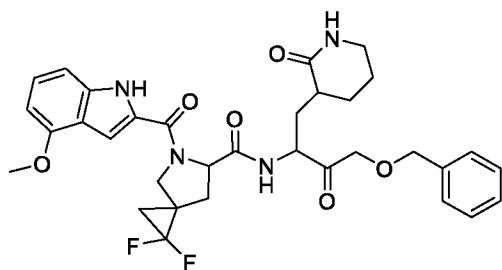
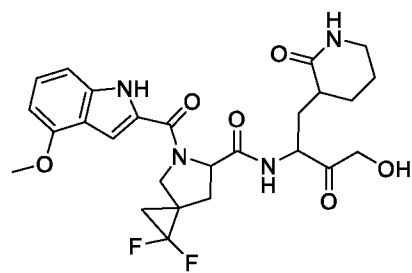
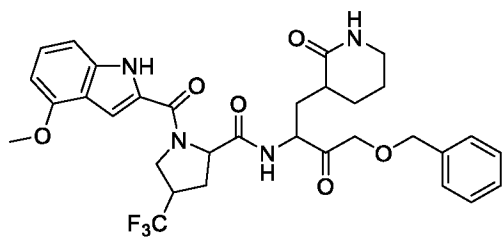
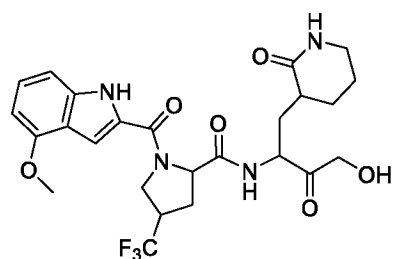
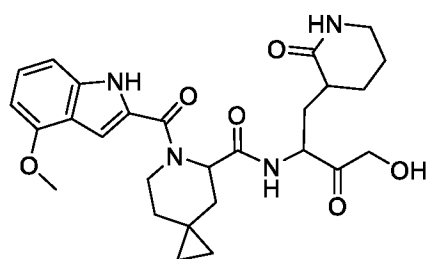


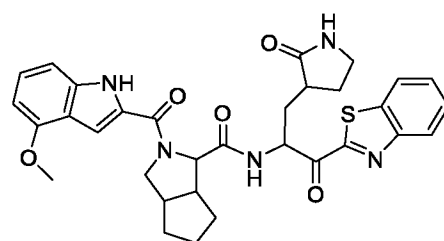
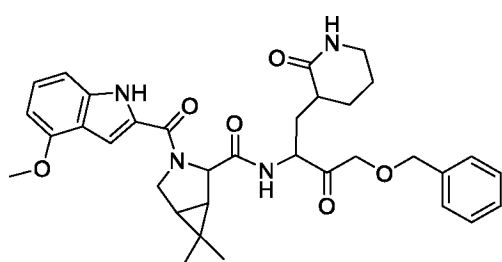
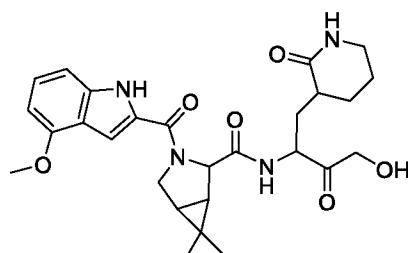
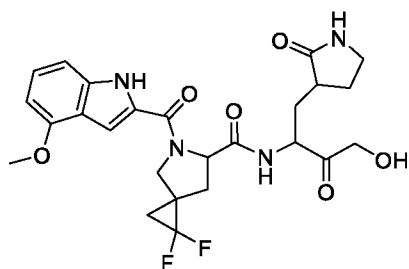
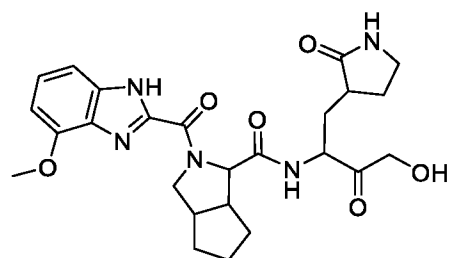
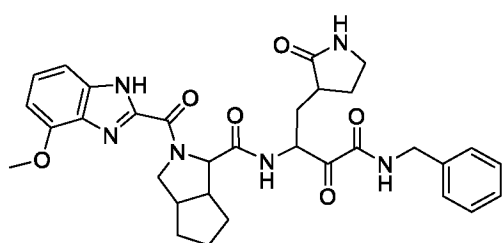
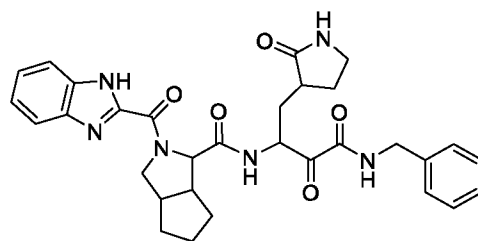
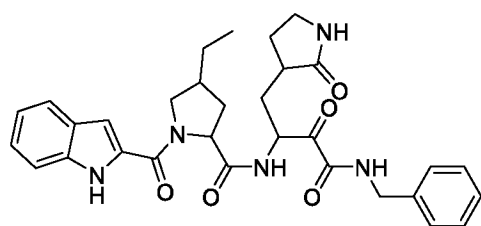
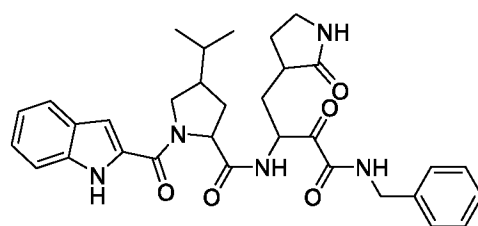
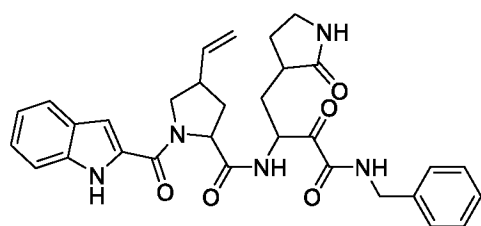




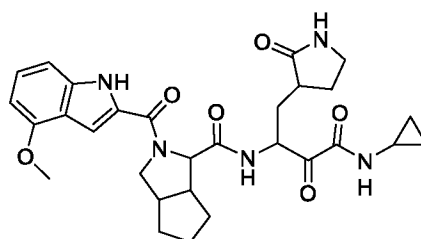
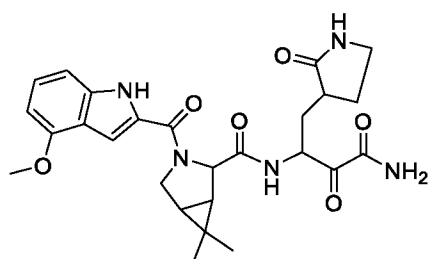
5

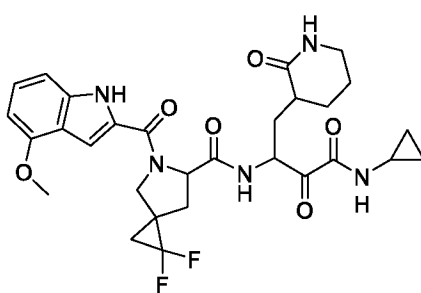
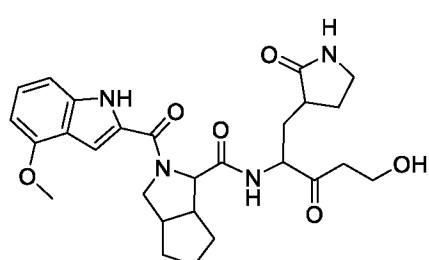
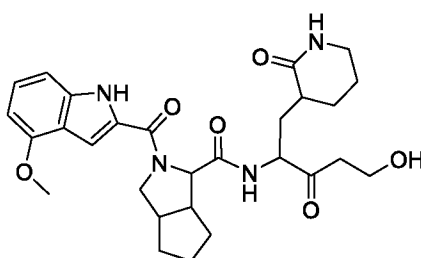
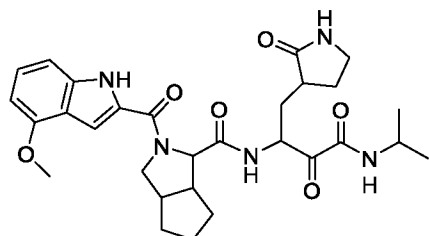
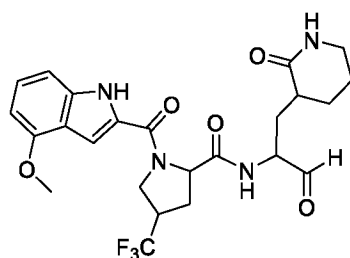
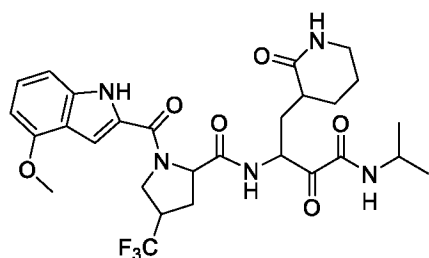
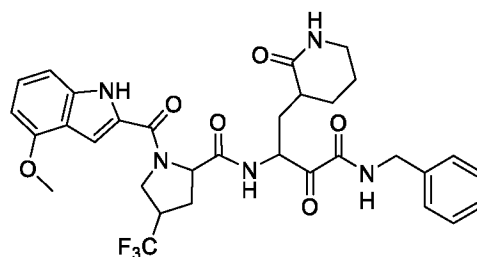
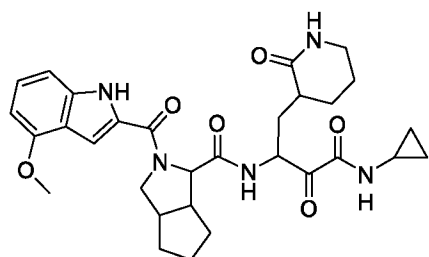
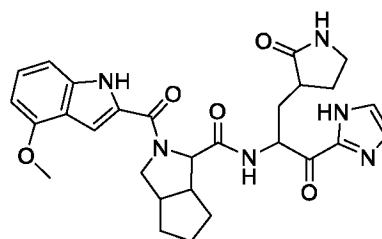
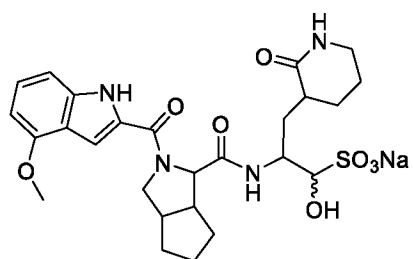




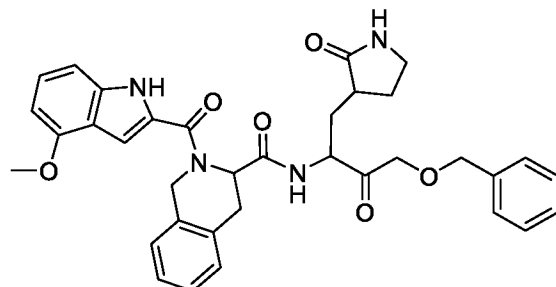
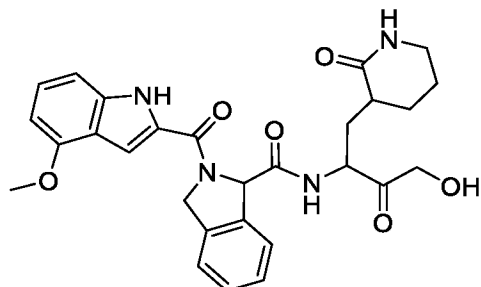
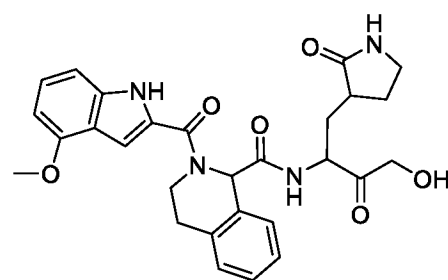
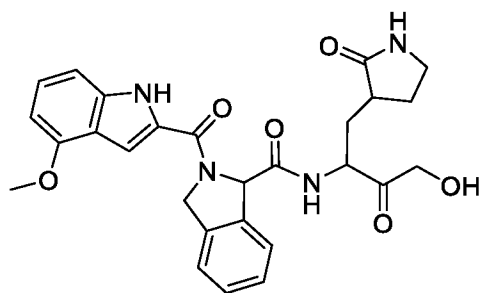
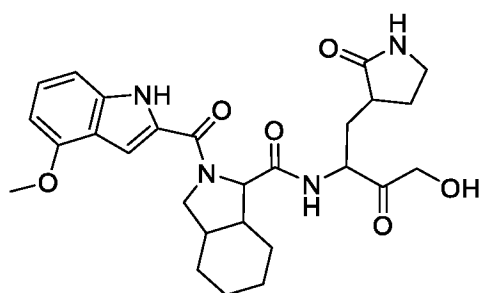
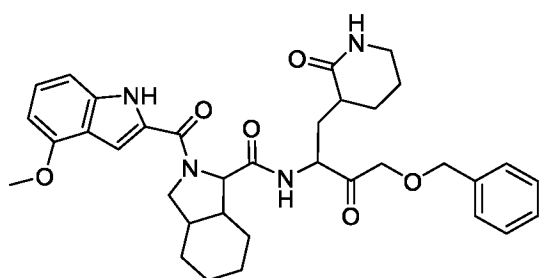
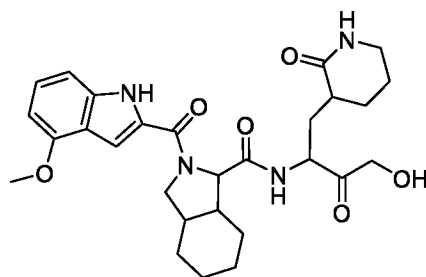
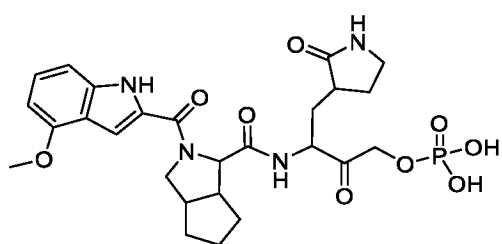
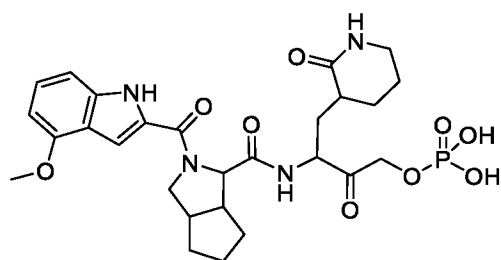
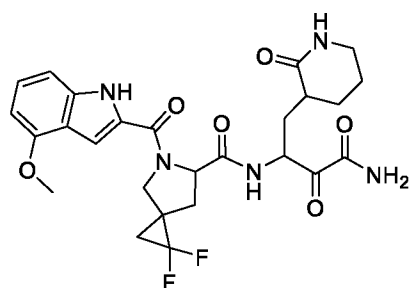


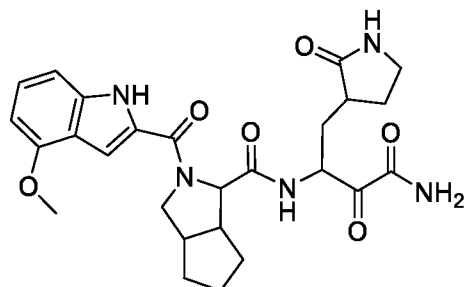
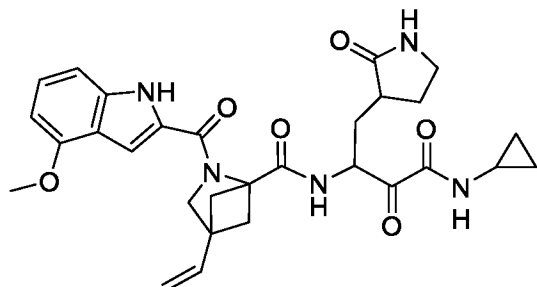
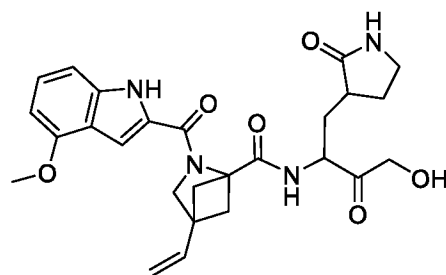
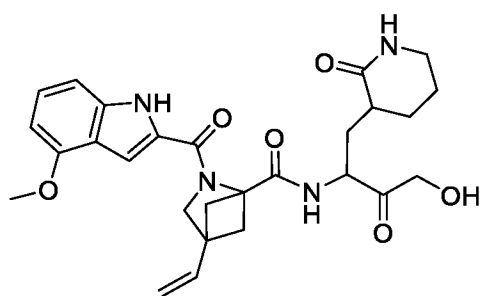
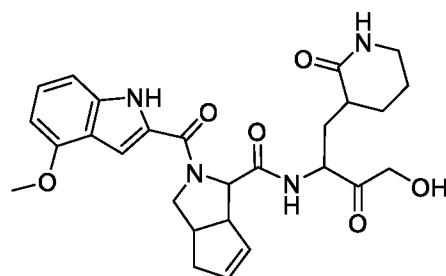
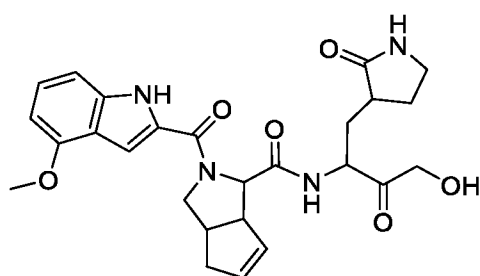
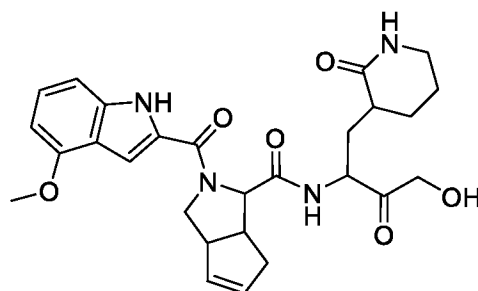
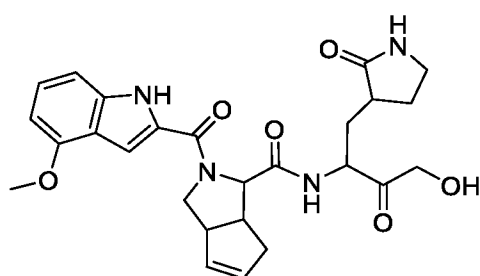
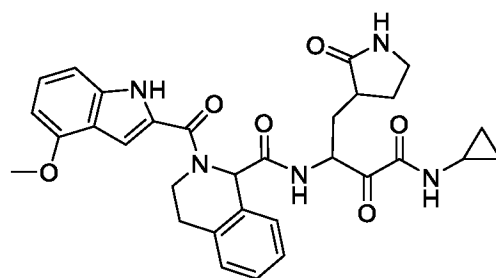
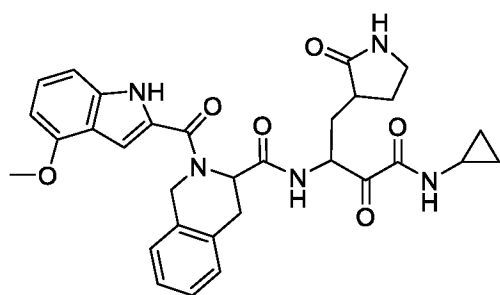
5

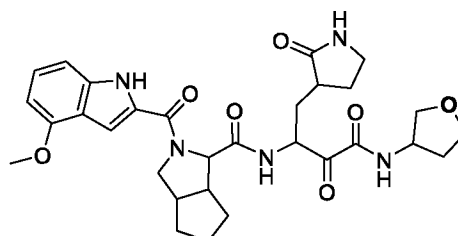
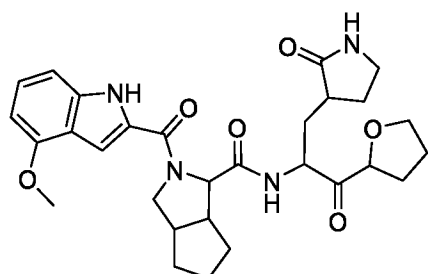
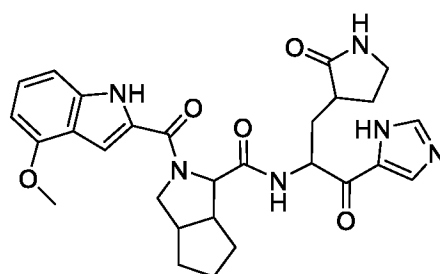
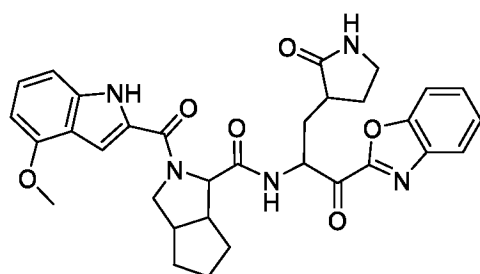
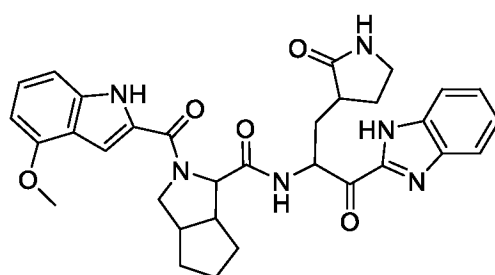
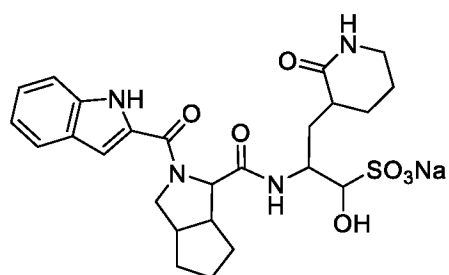
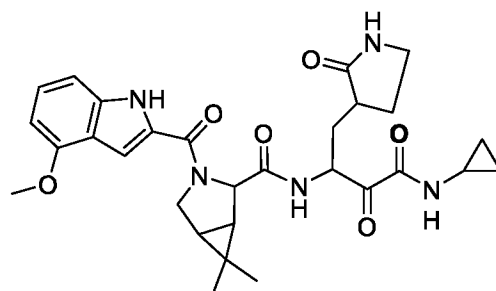
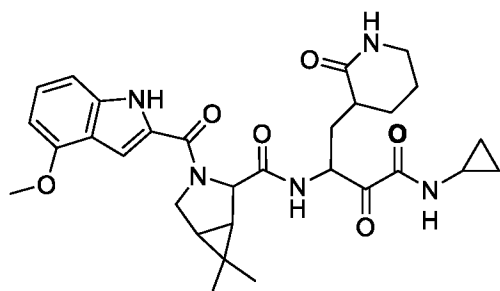
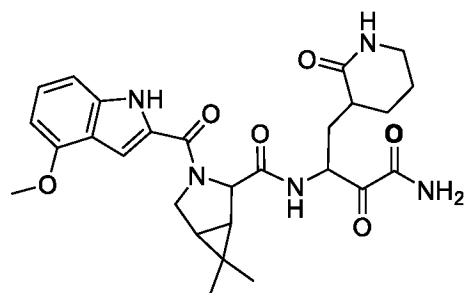
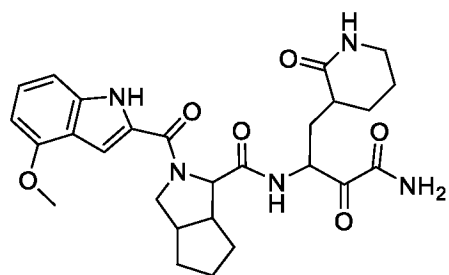


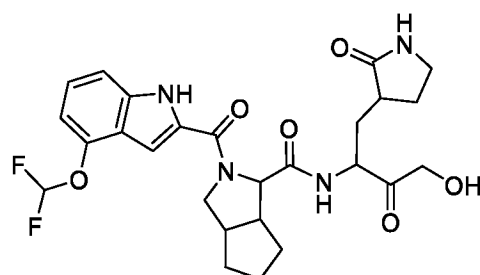
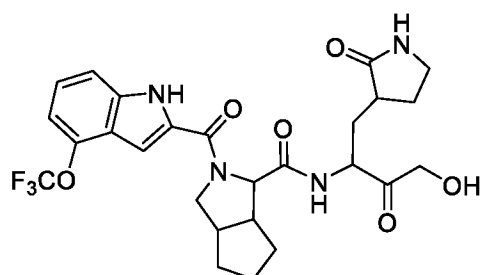
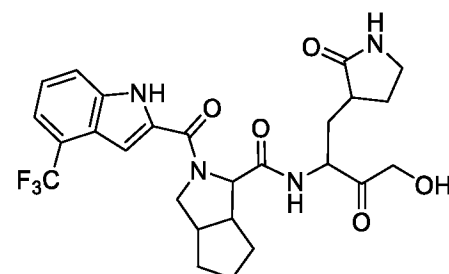
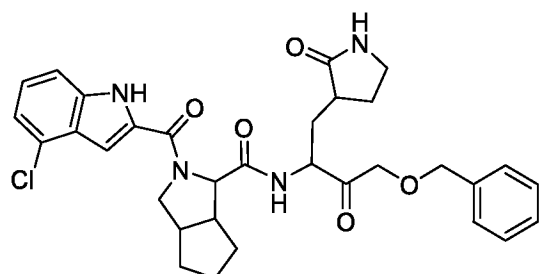
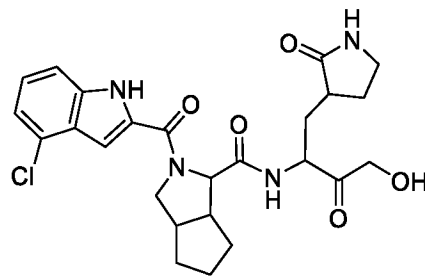
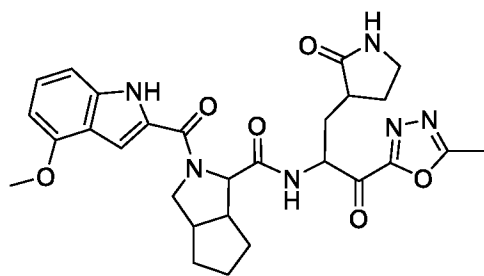
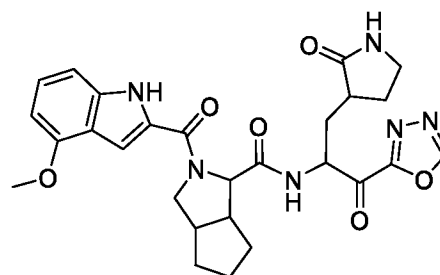
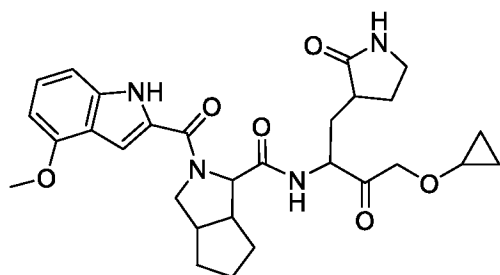
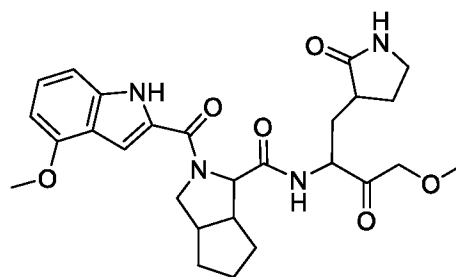
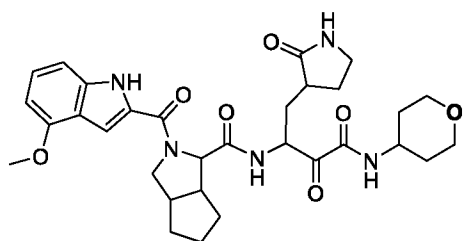


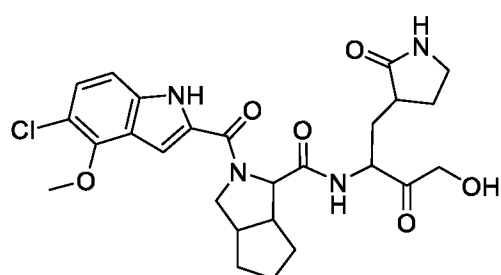
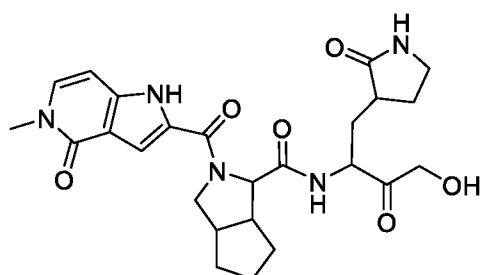
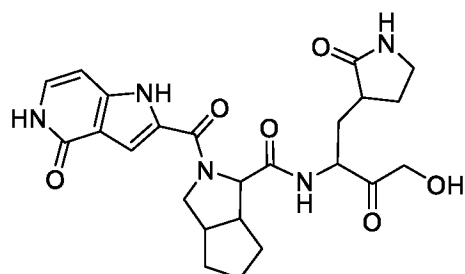
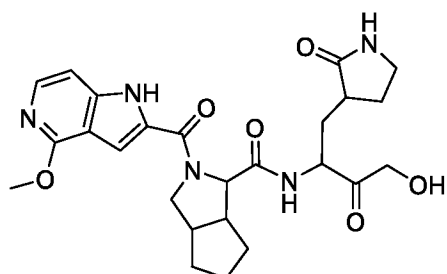
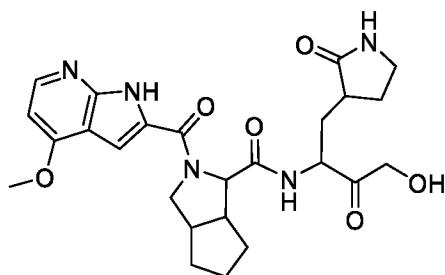
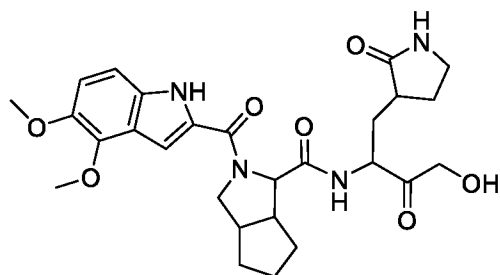
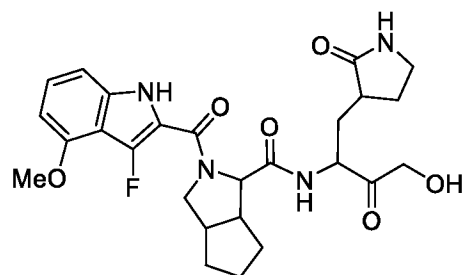
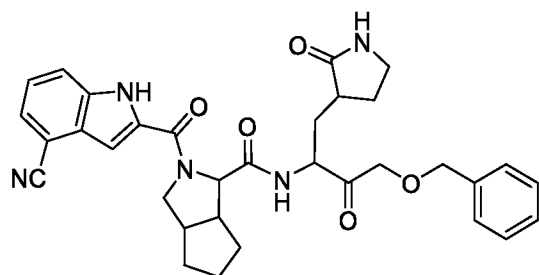
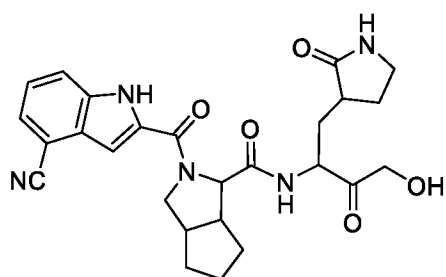
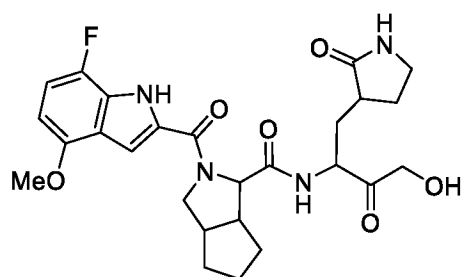
5

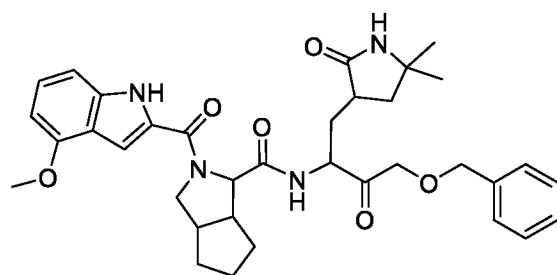
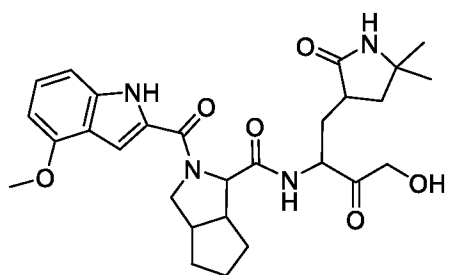
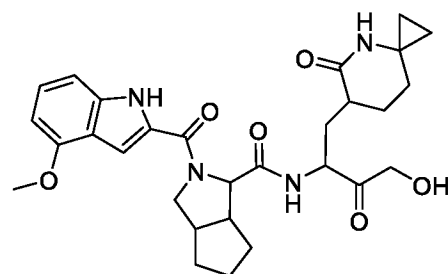
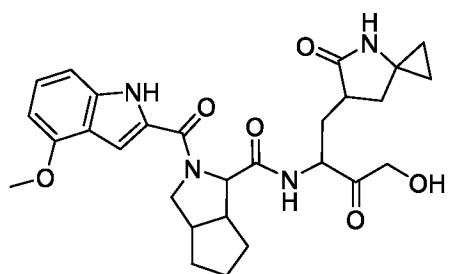
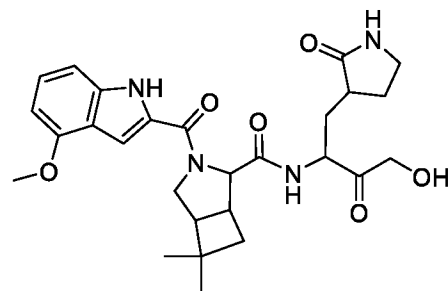
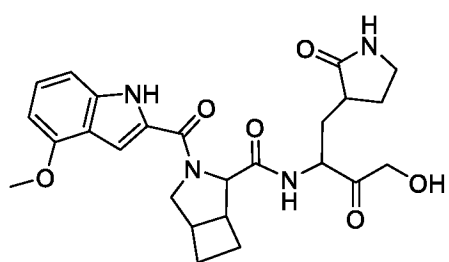
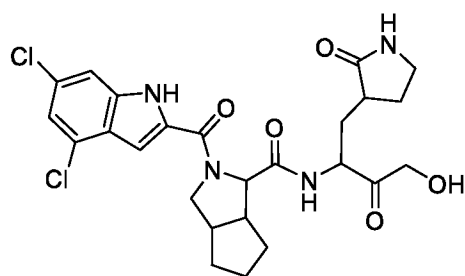
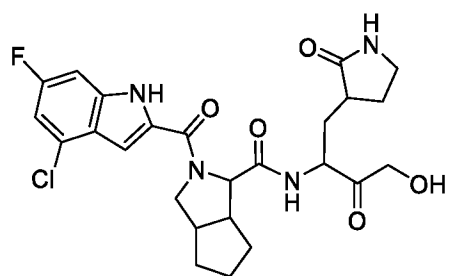
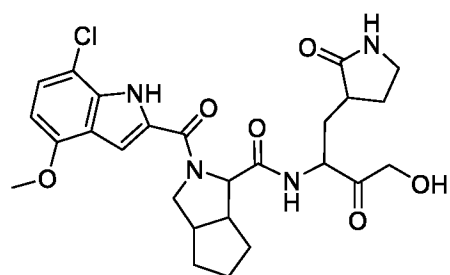
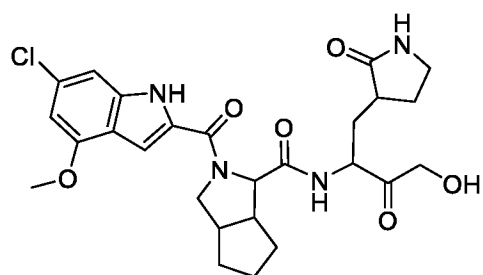


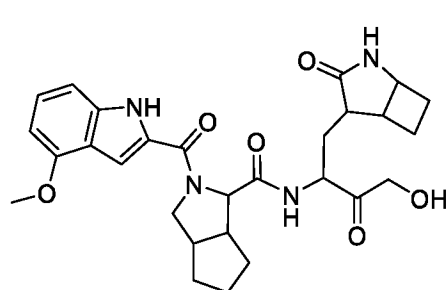
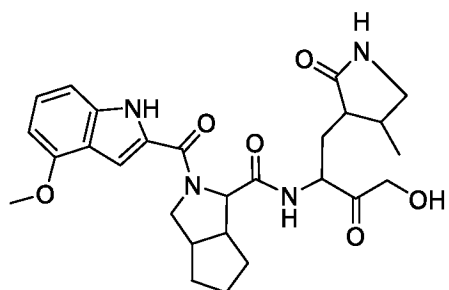
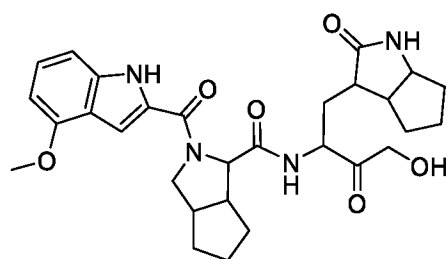
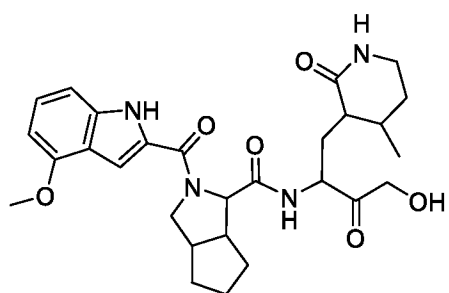
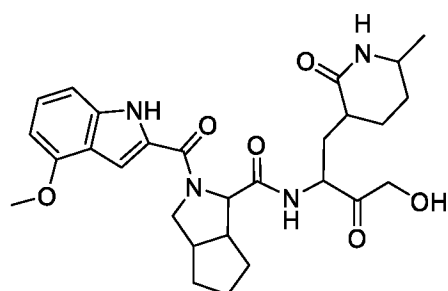
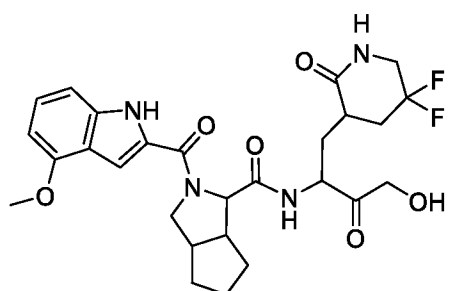
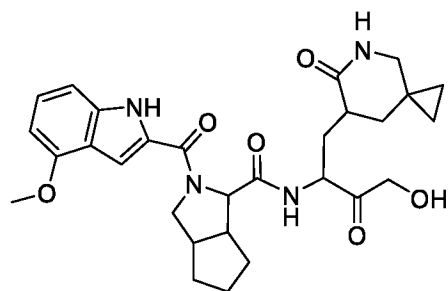
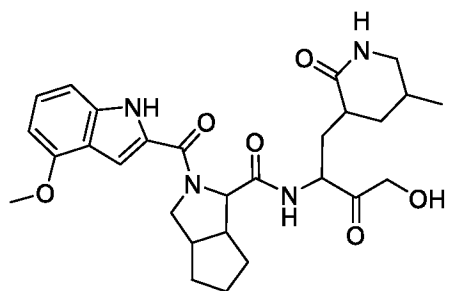
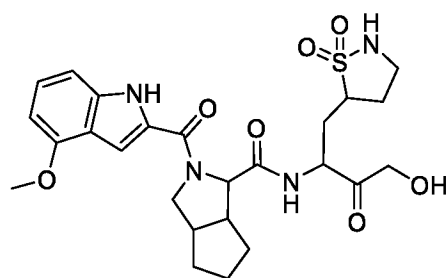
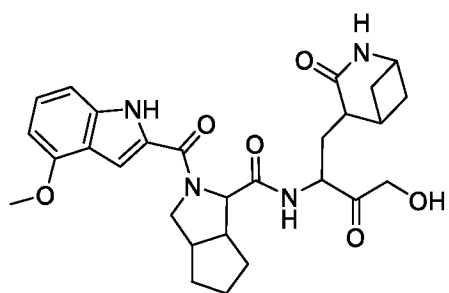


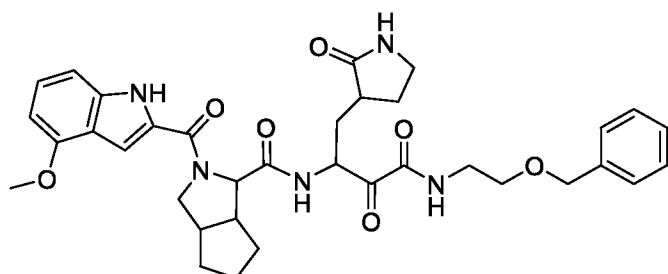
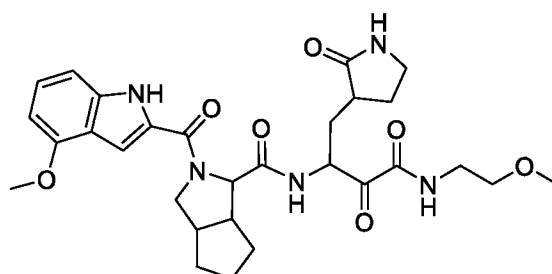
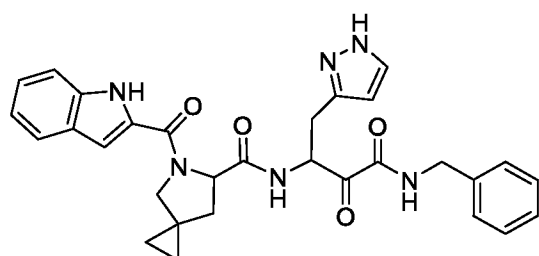
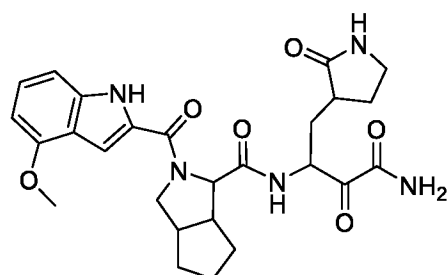
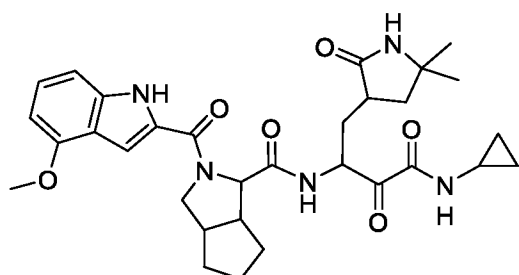
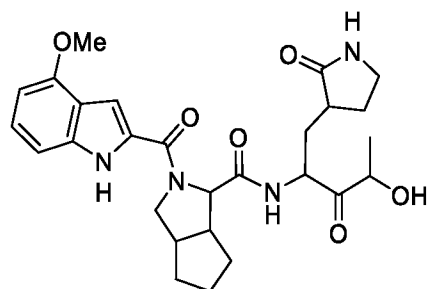
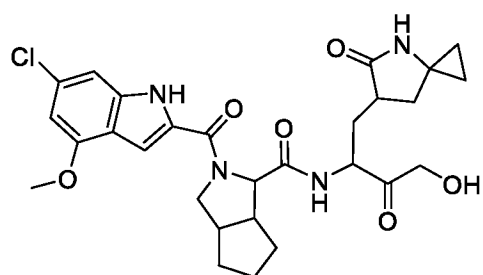
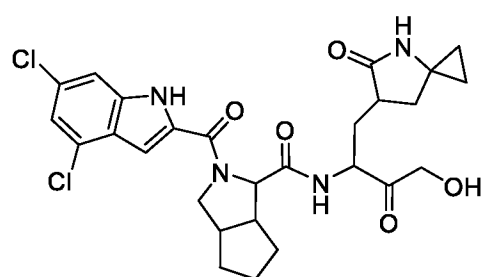
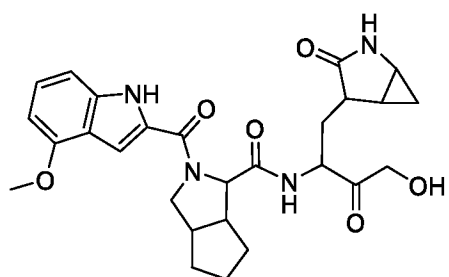


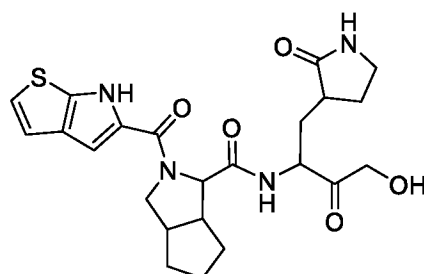
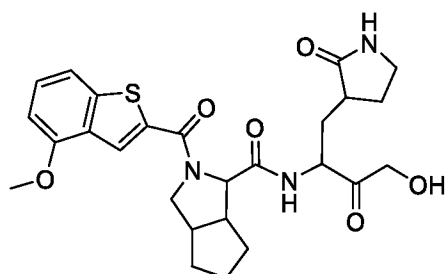
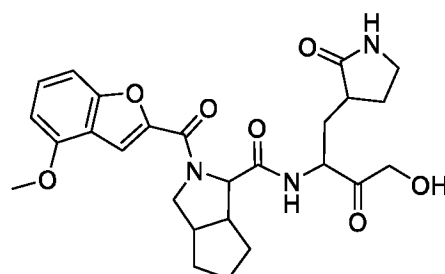
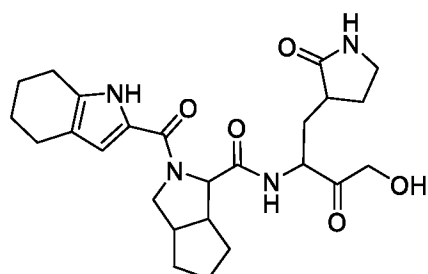
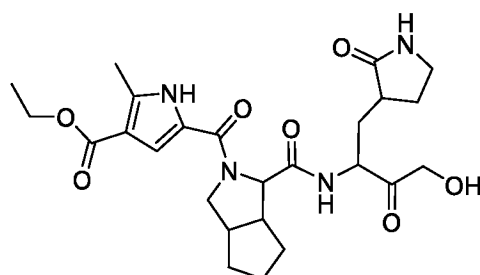
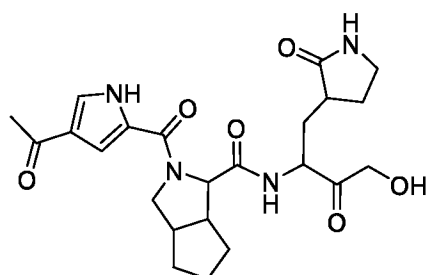
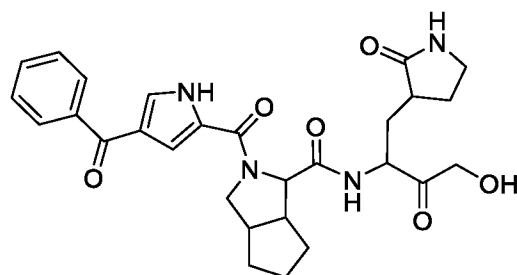
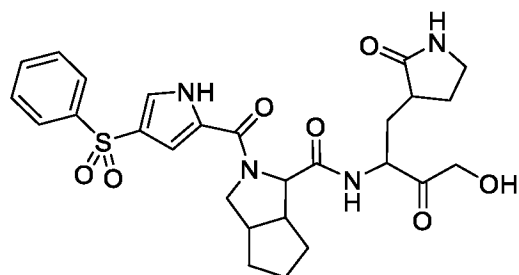
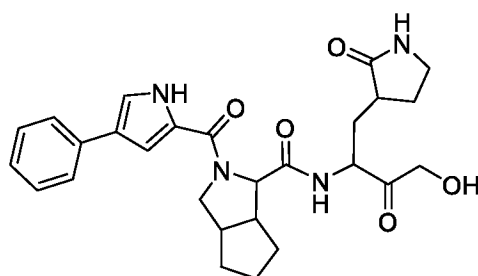
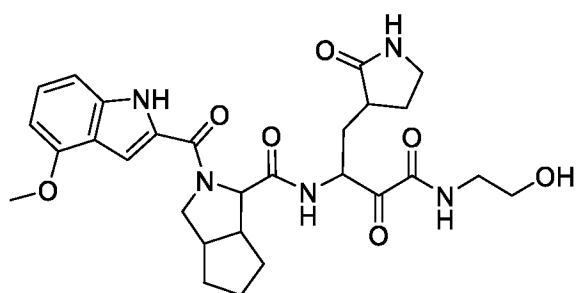


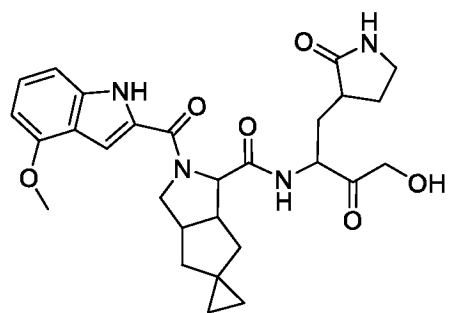
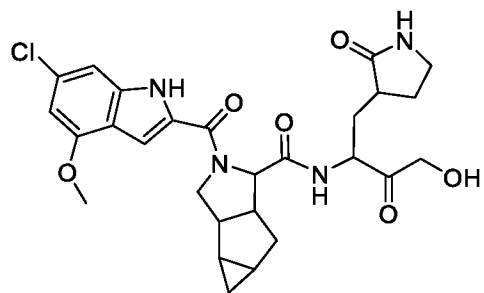
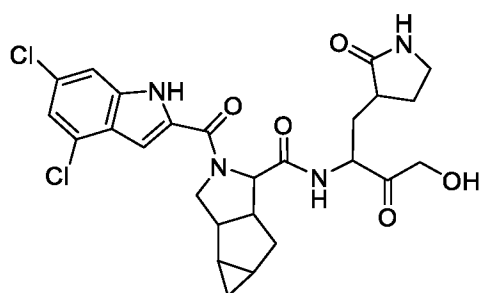
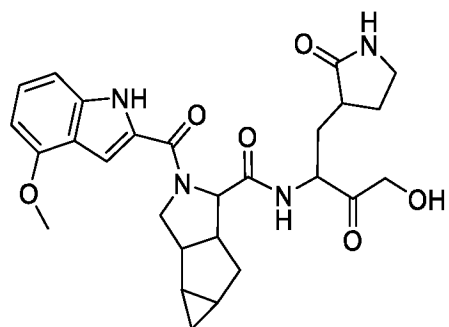
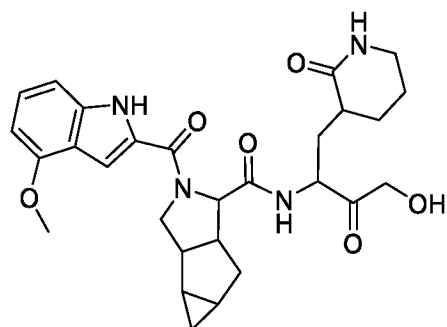
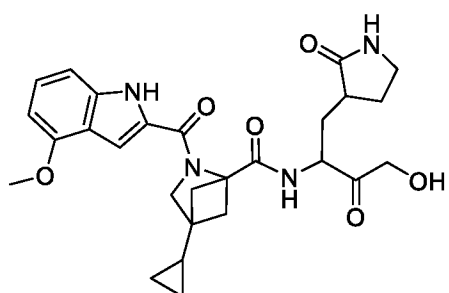
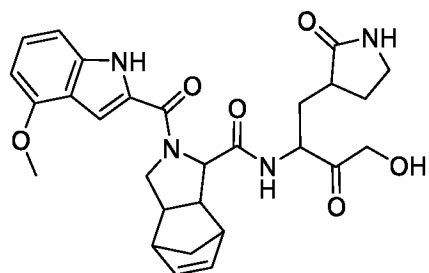
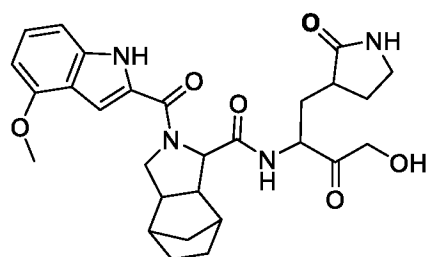
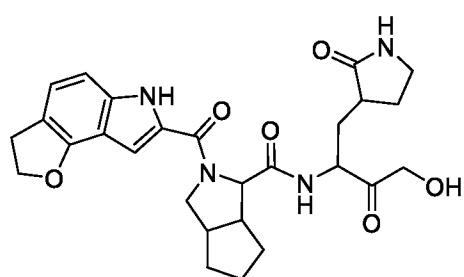
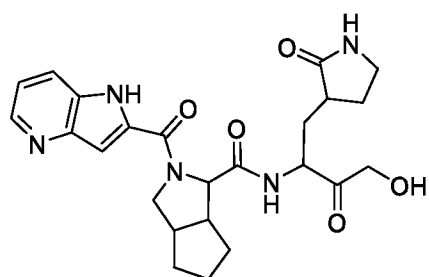


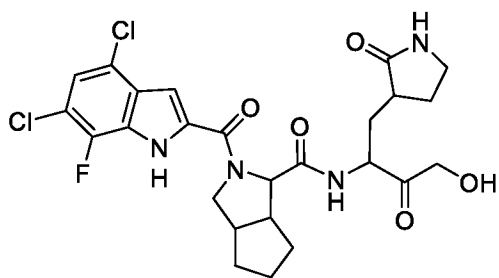
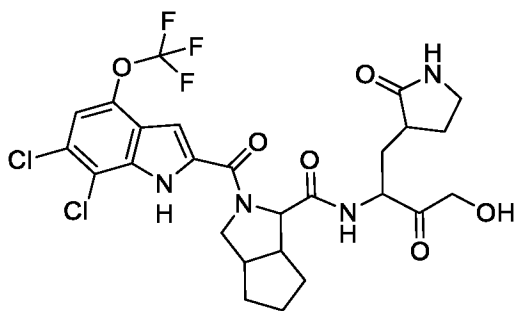
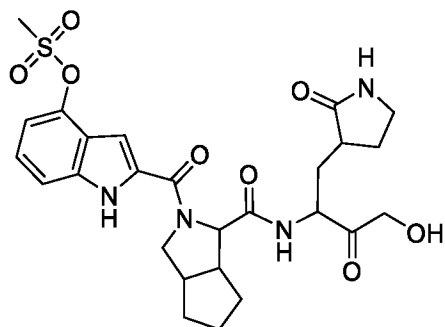
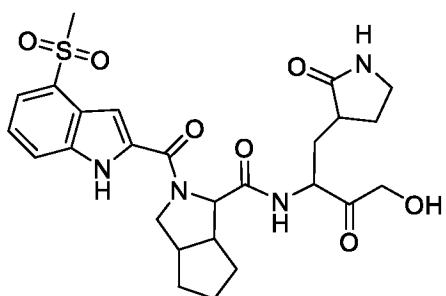
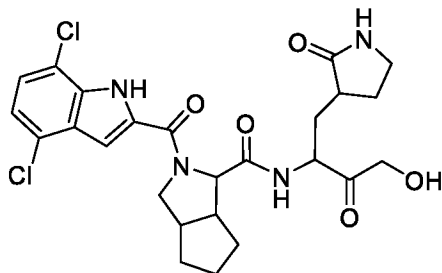
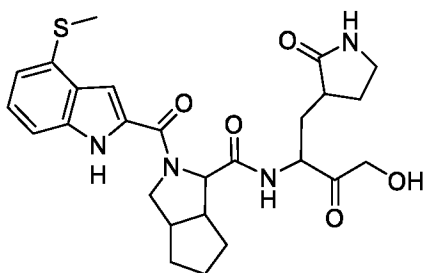
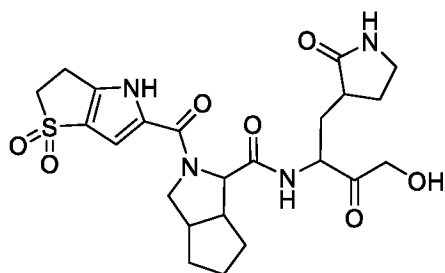
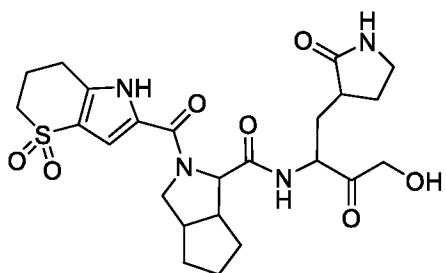
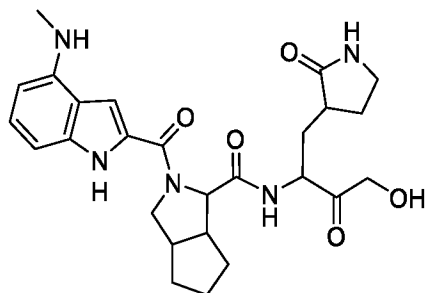
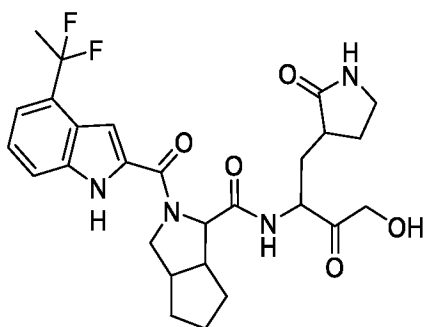


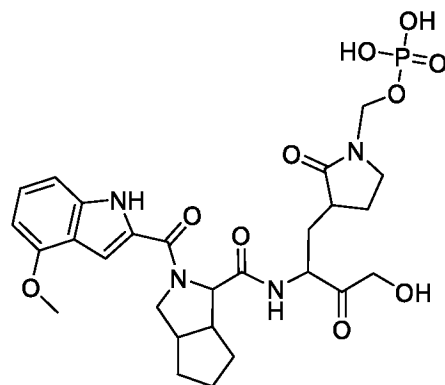
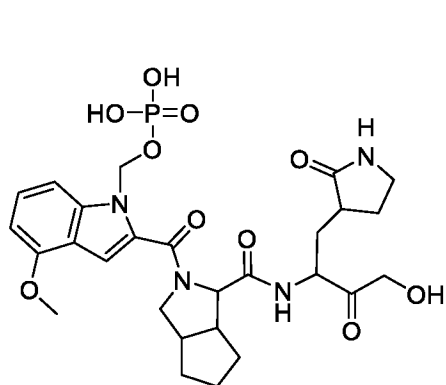
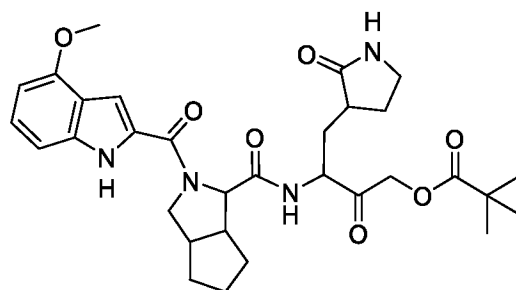
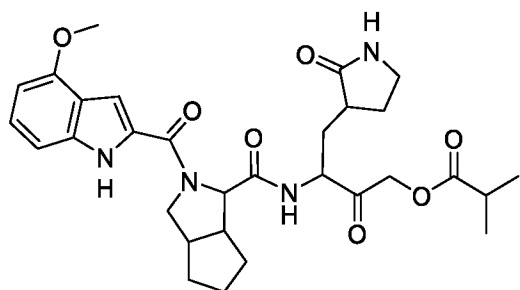
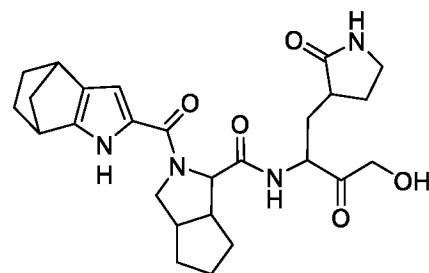
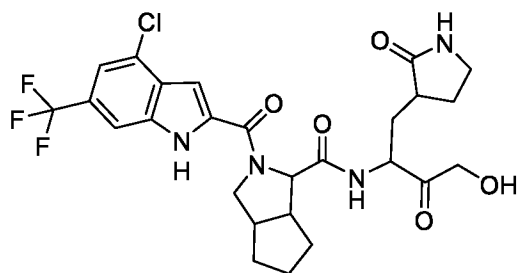
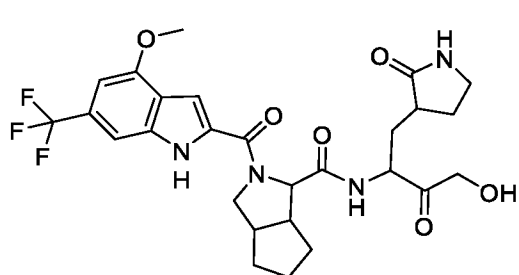
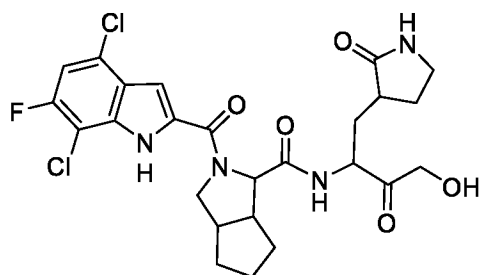
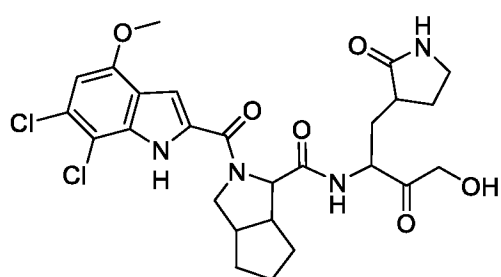
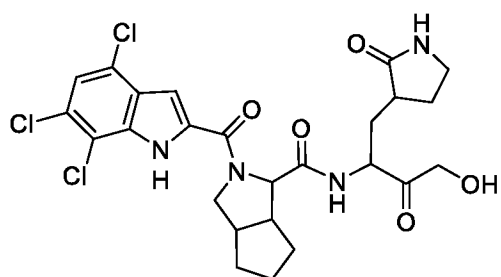


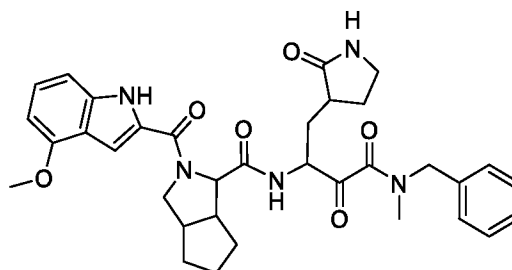
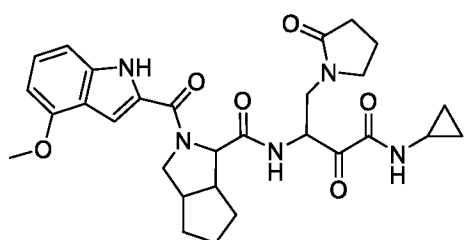
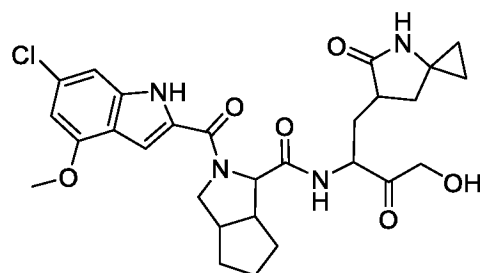
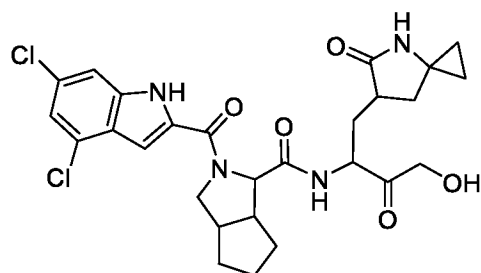
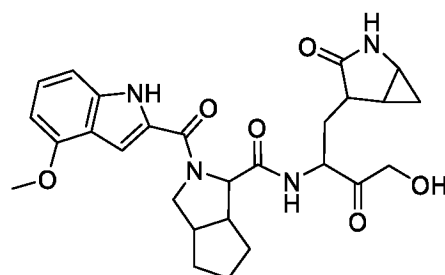
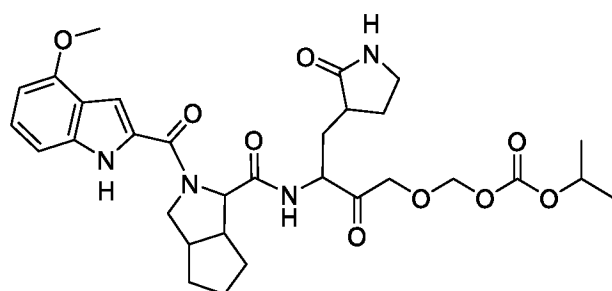
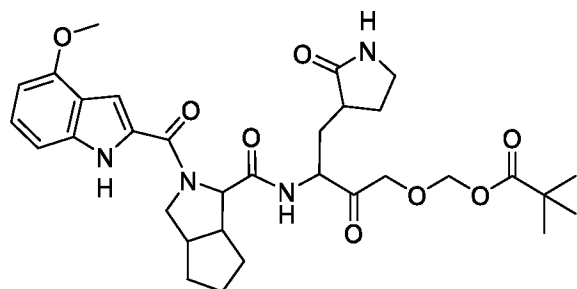
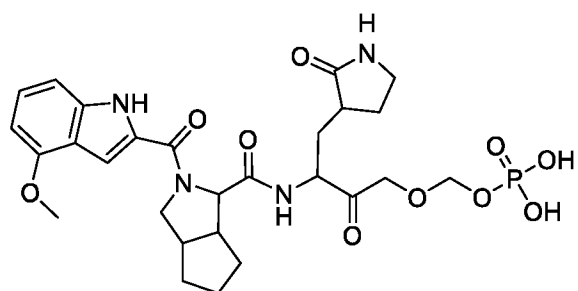


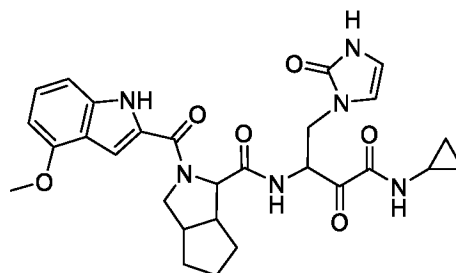
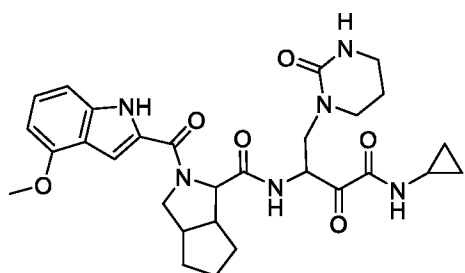
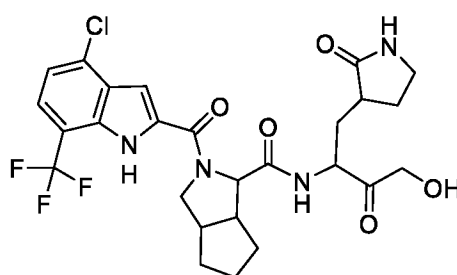
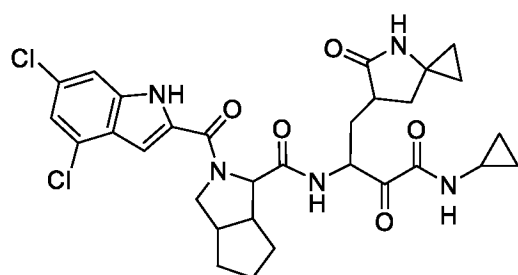
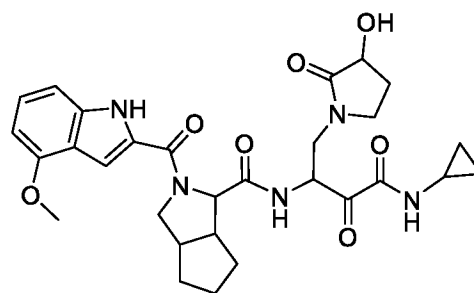
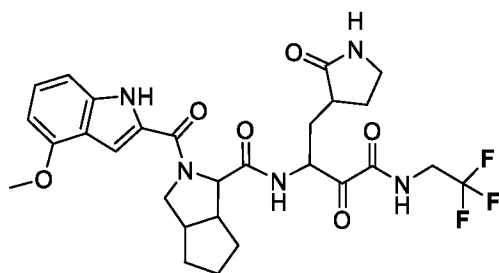
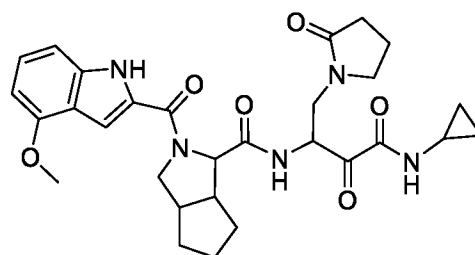
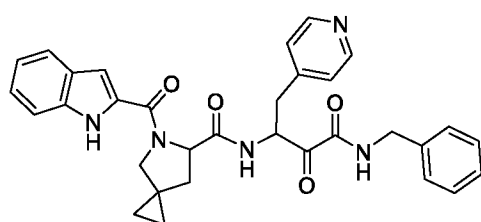
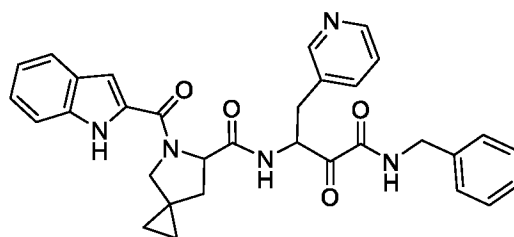
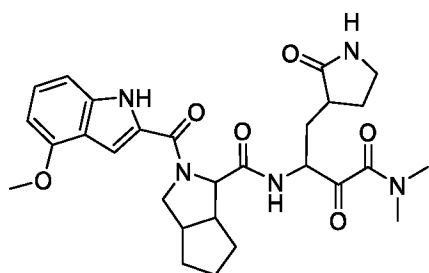


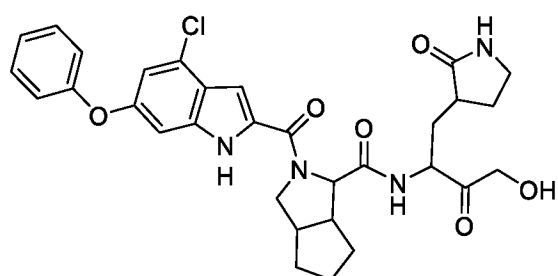
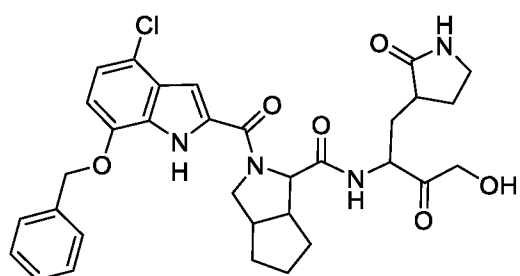
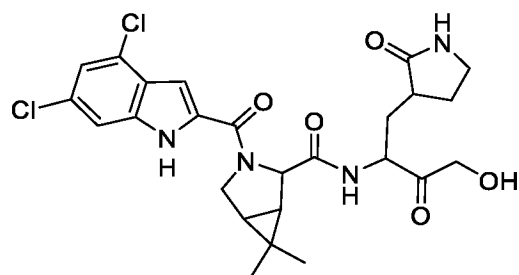
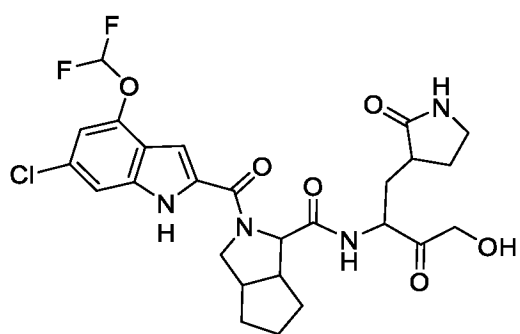
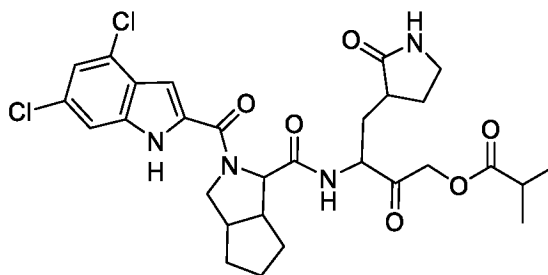
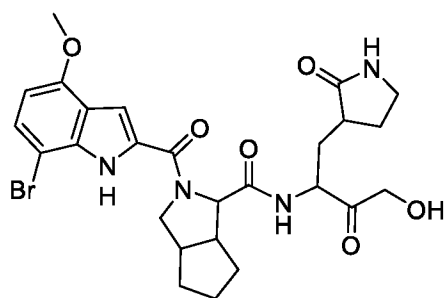
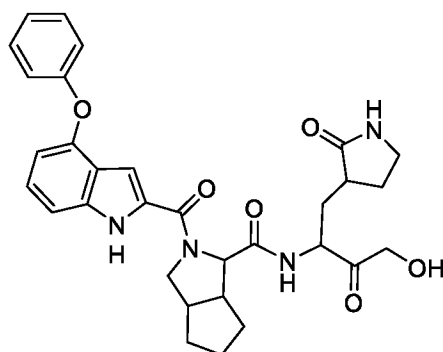
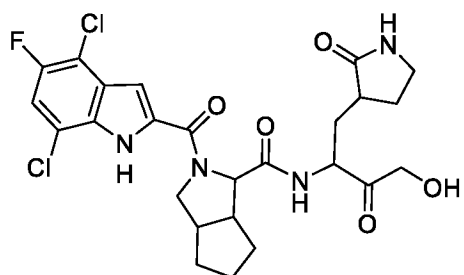
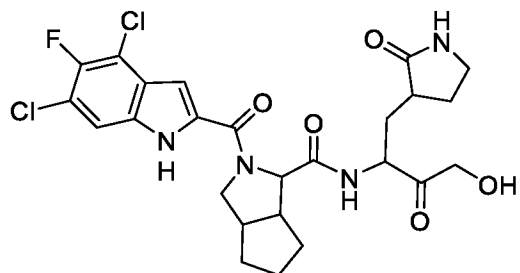
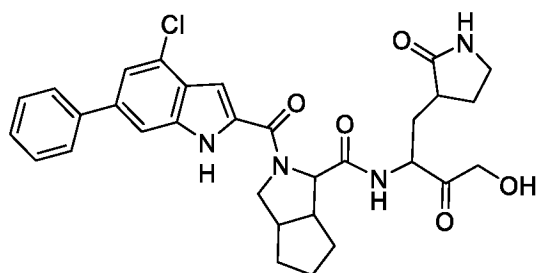


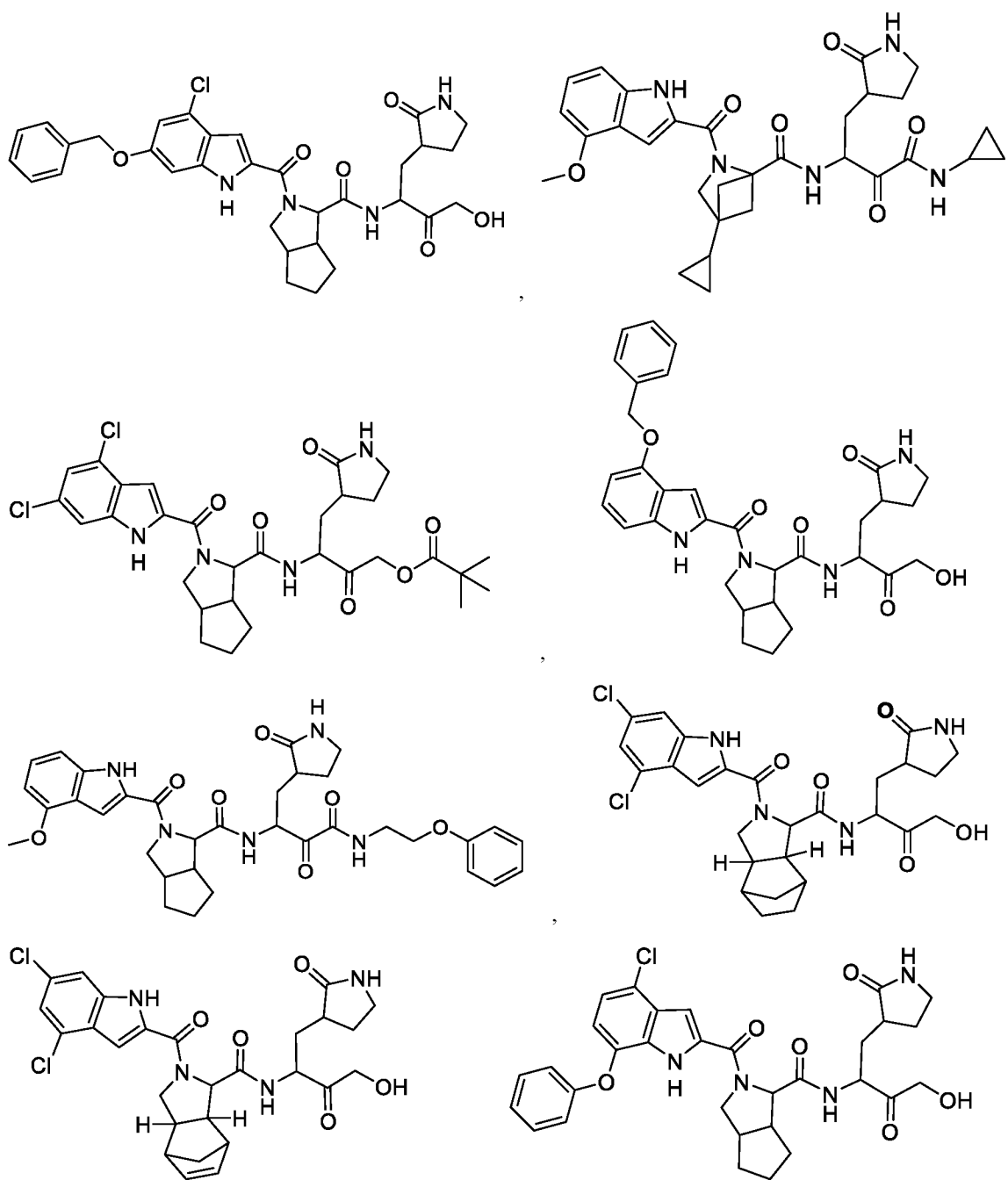


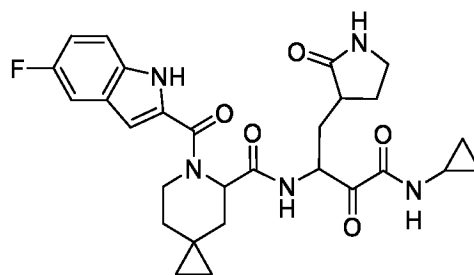
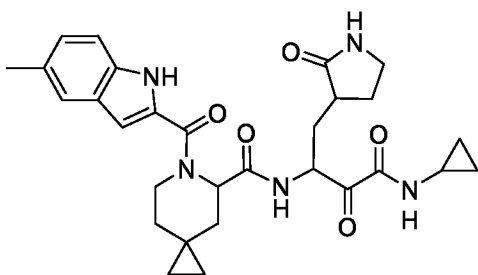
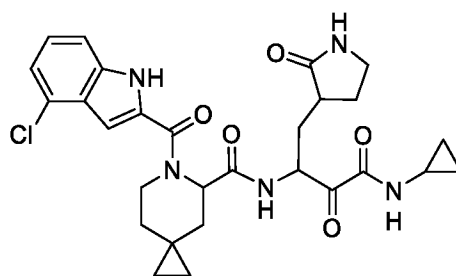
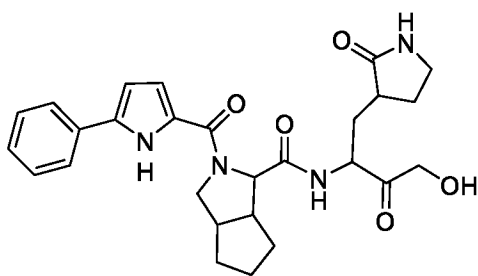
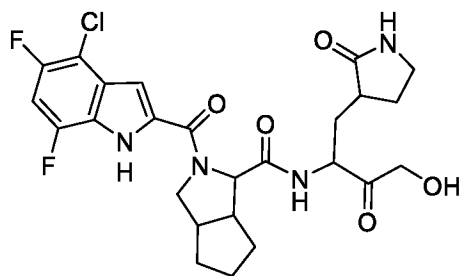
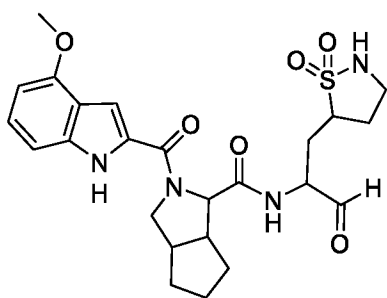
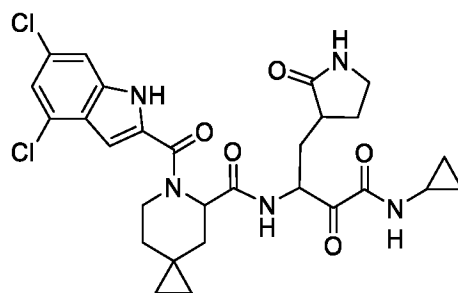
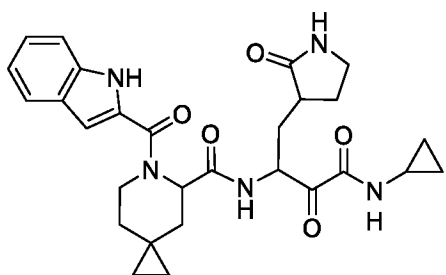
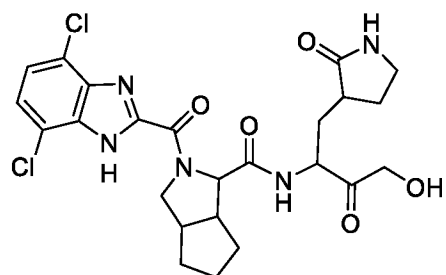
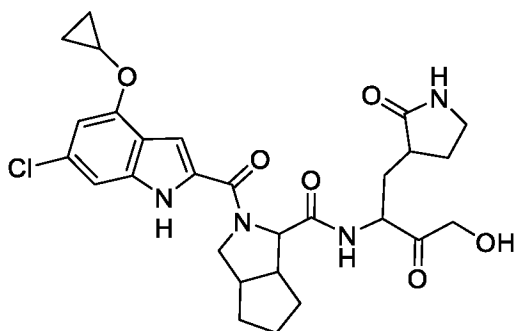


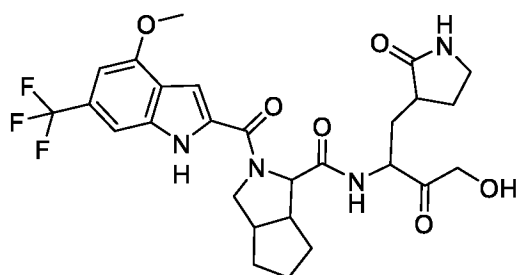
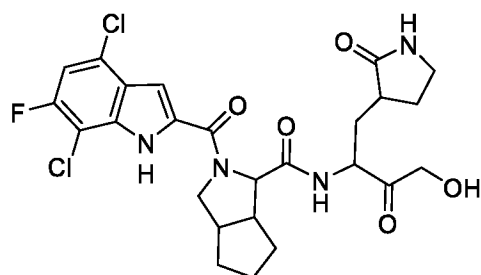
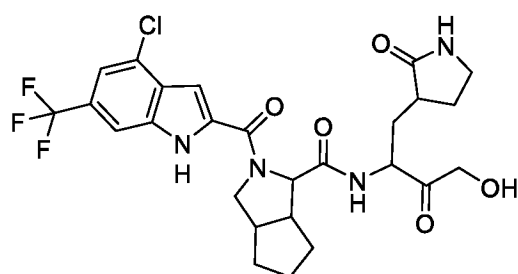
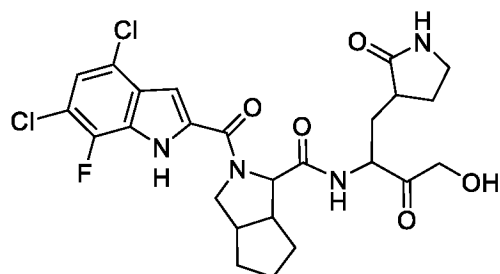
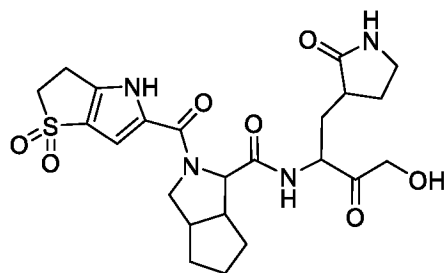
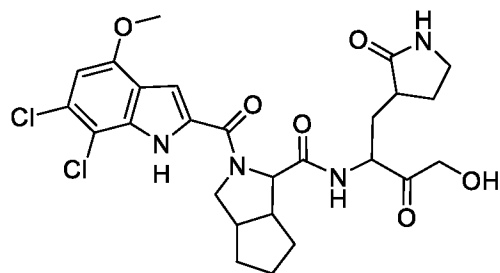
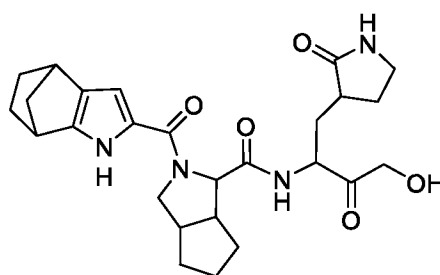
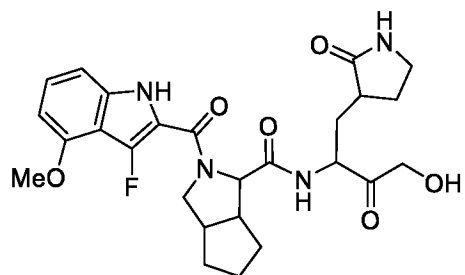
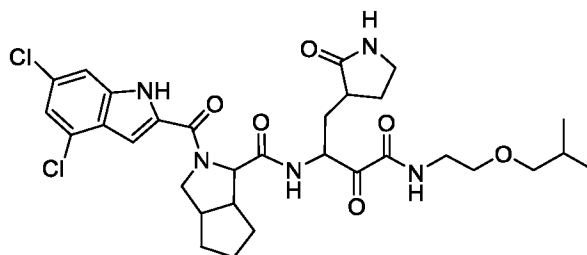
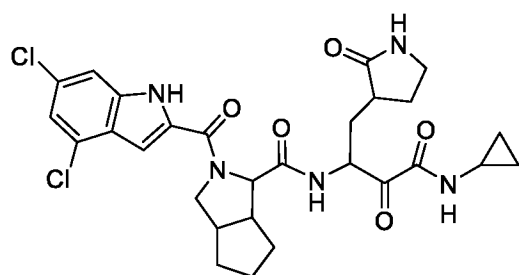


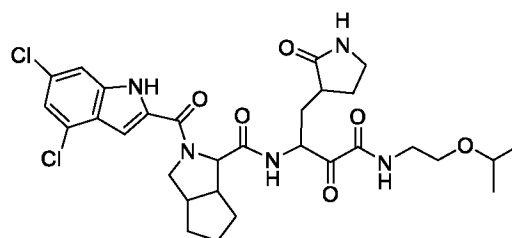
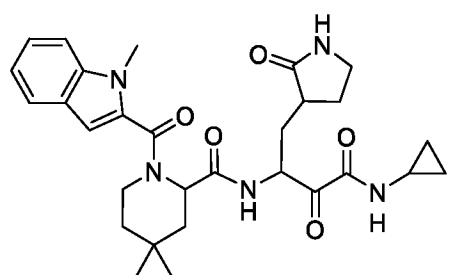
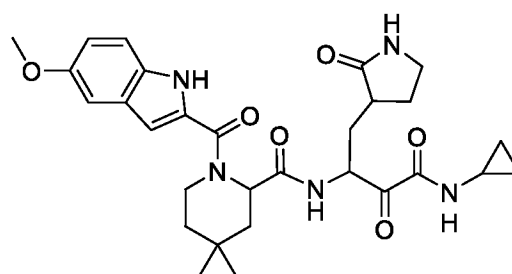
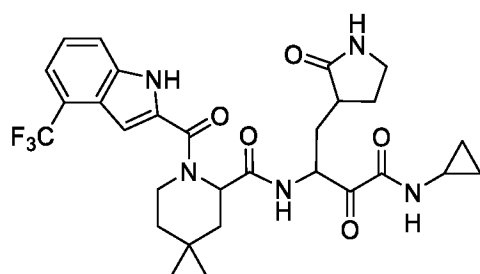
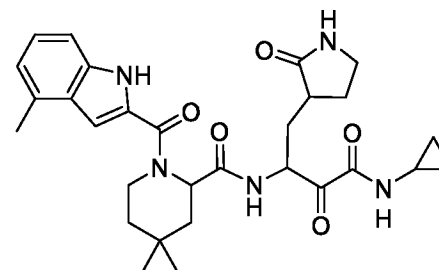
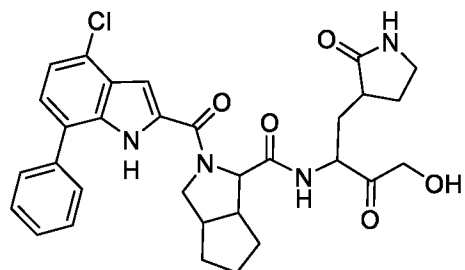
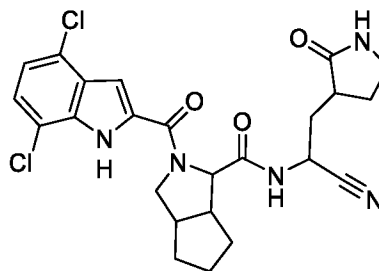
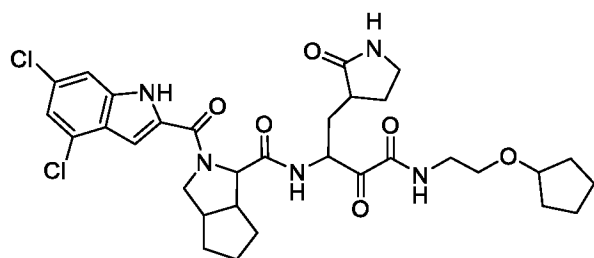
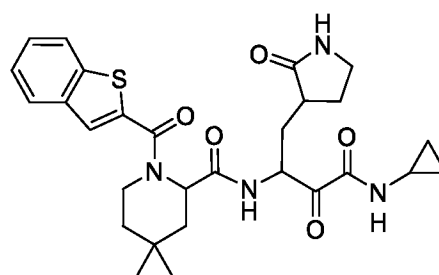
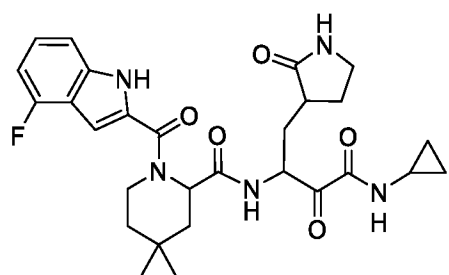


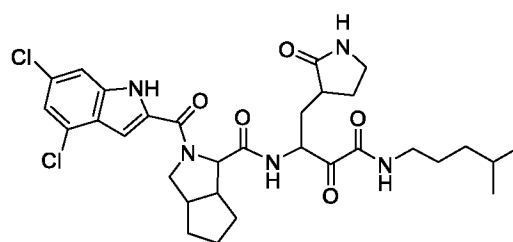
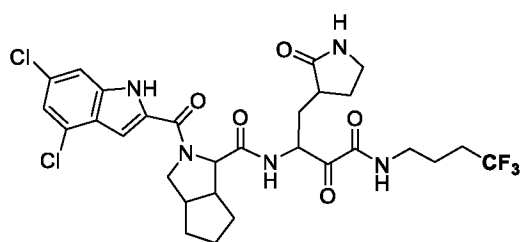
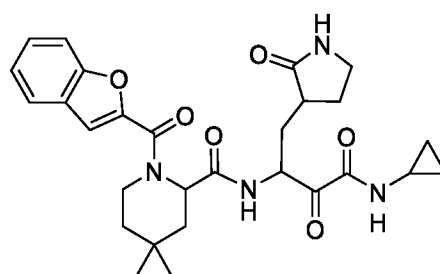
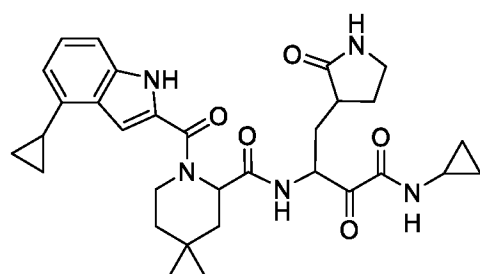
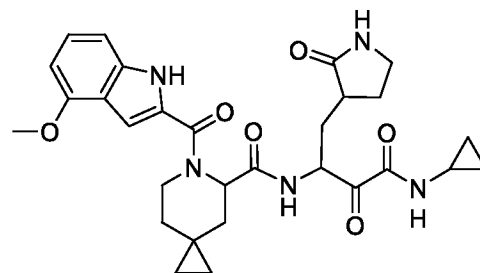
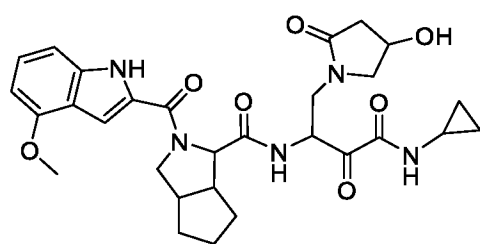
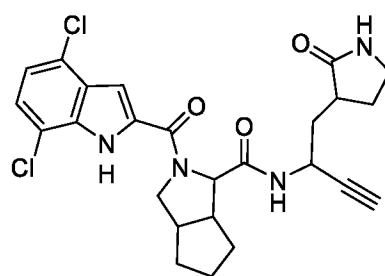
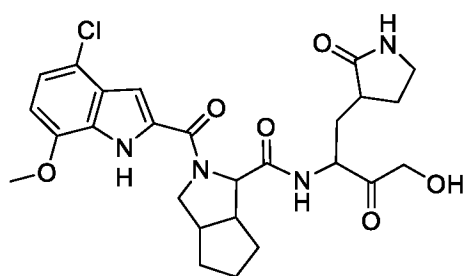
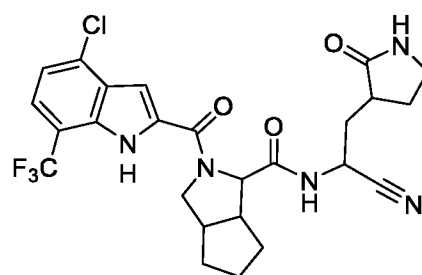
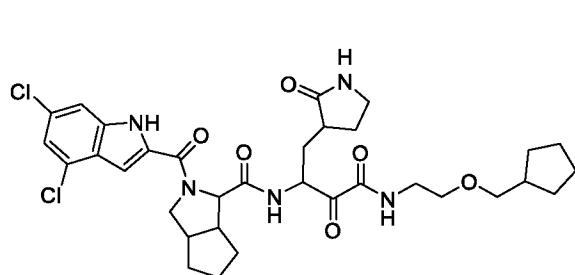


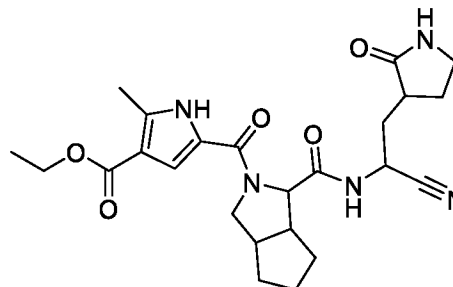
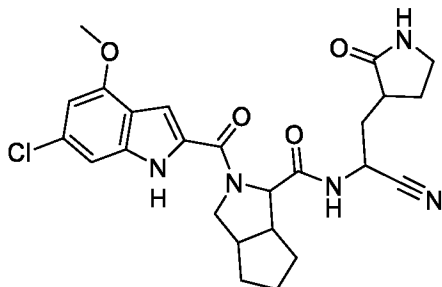
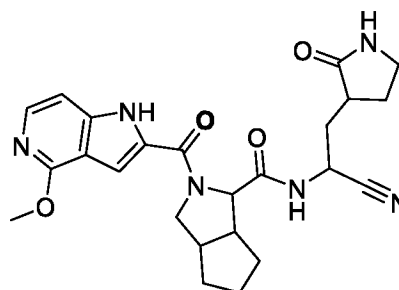
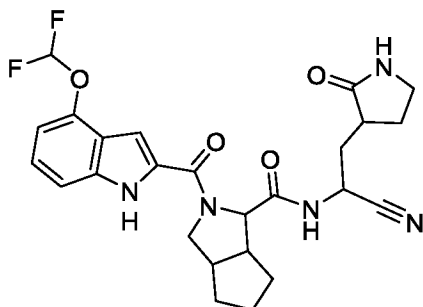
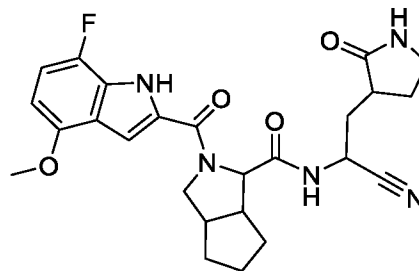
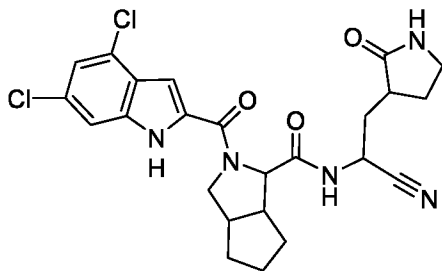
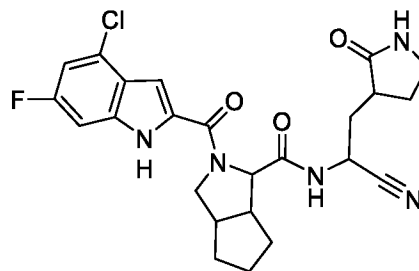
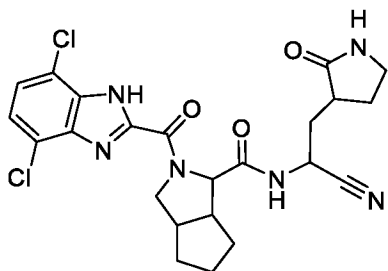
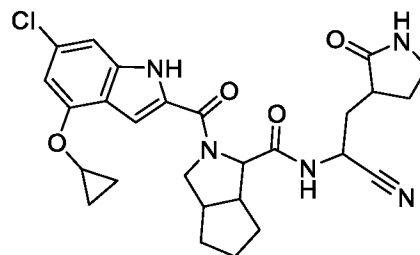
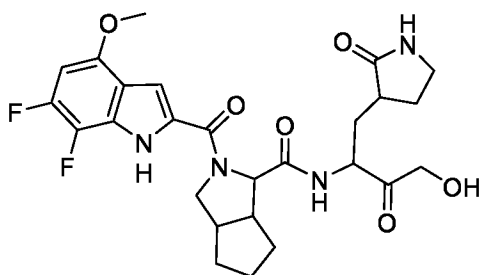












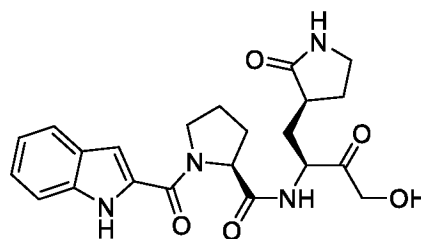
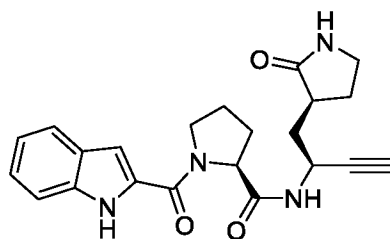
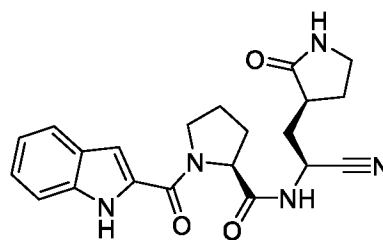
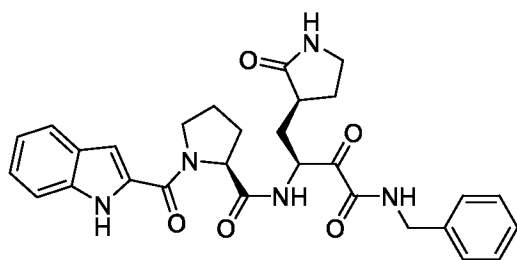
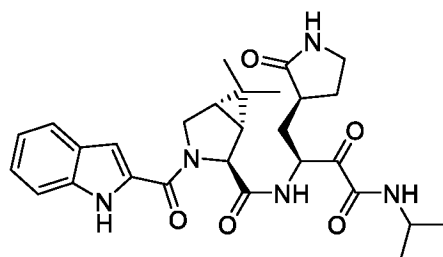
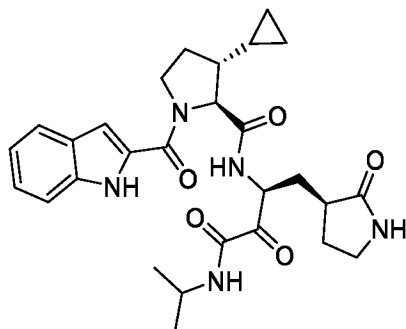
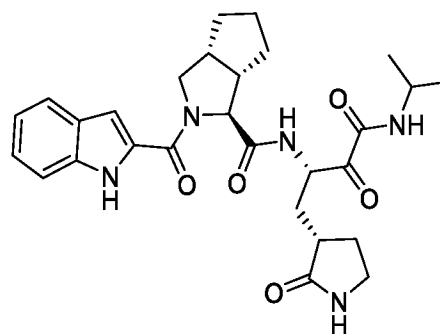
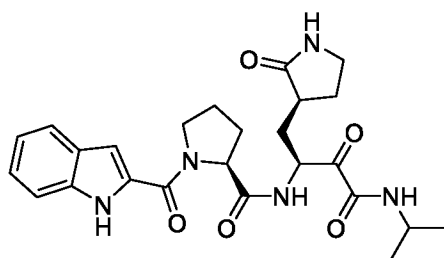
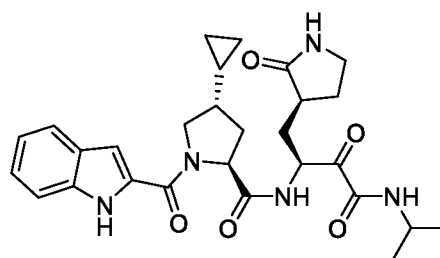
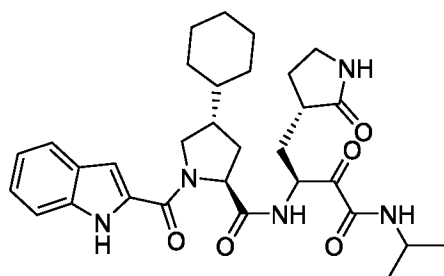
5

и

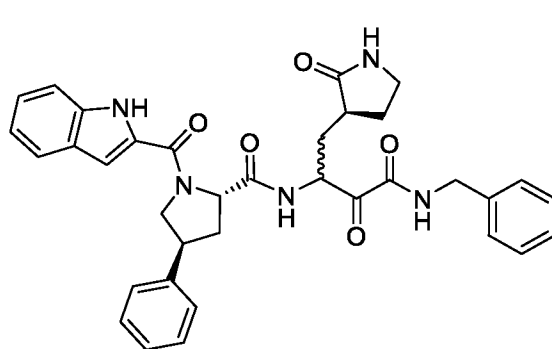
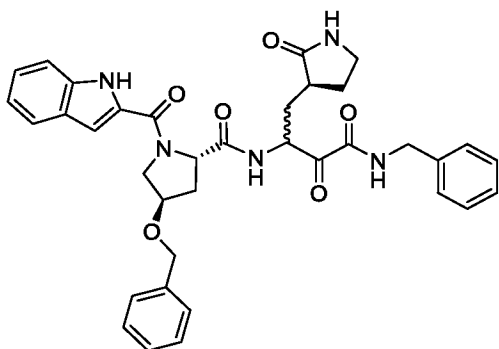
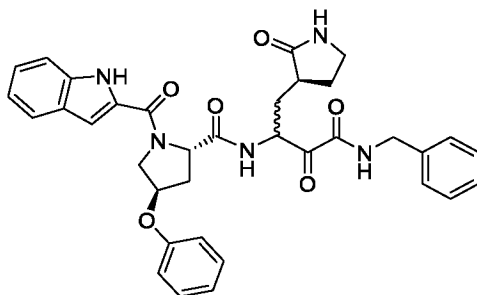
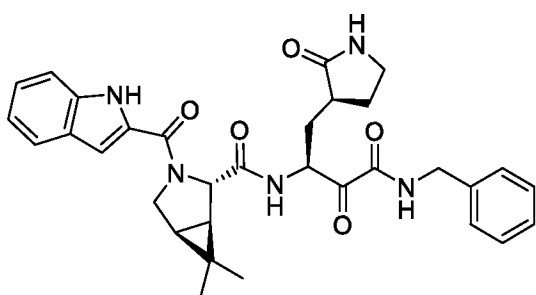
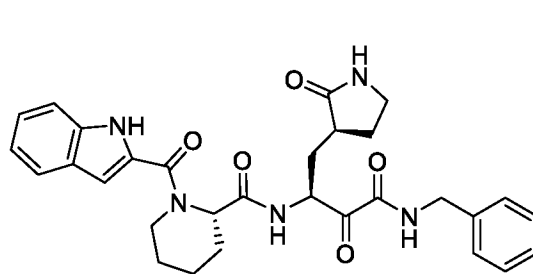
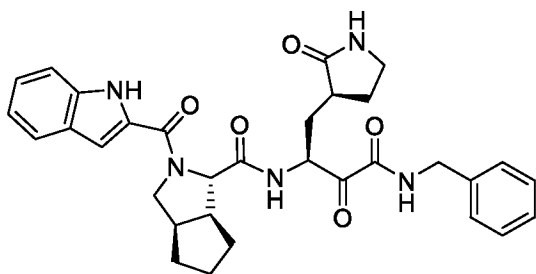
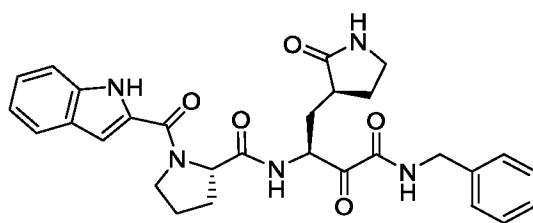
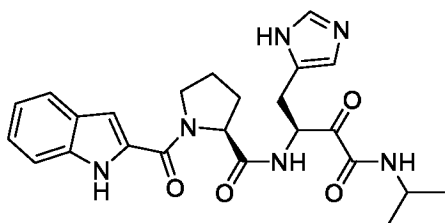
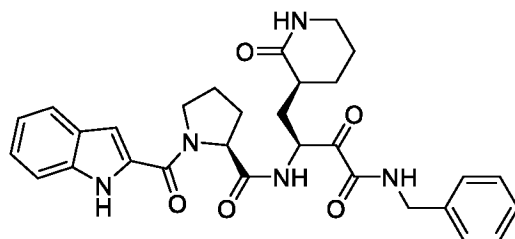
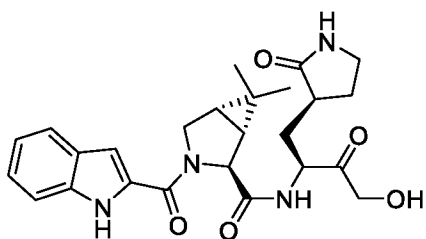
или

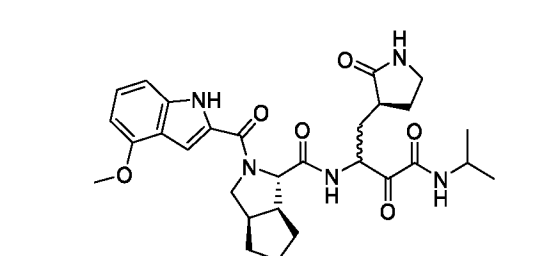
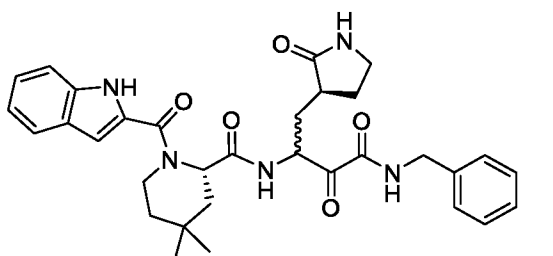
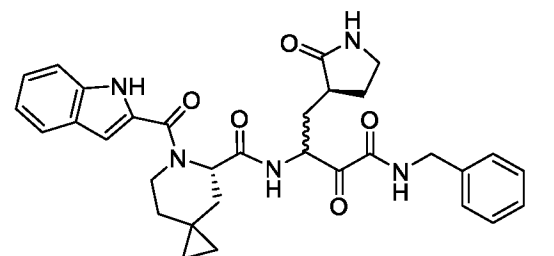
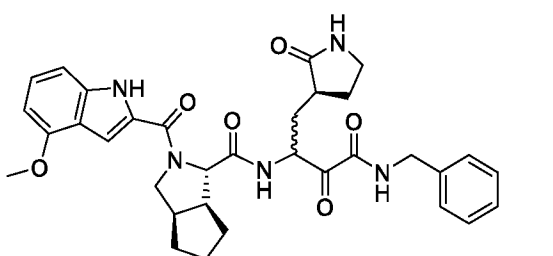
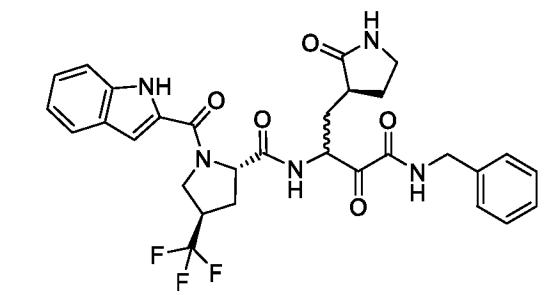
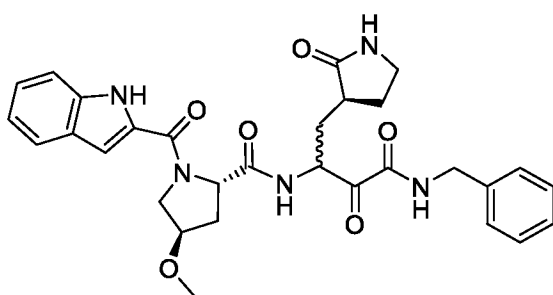
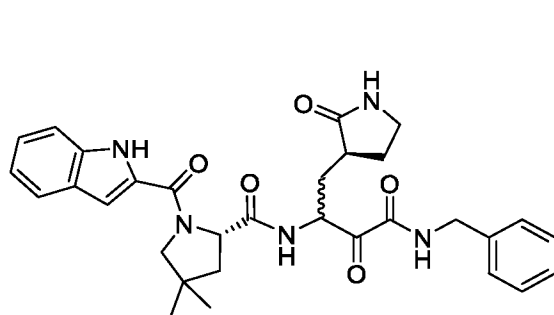
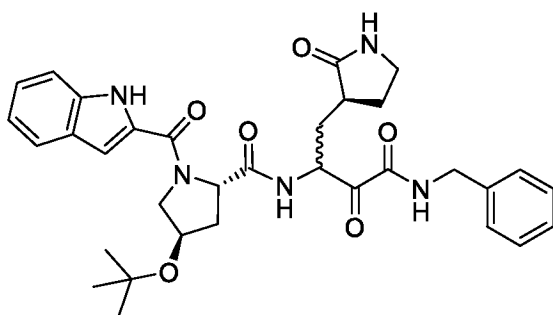
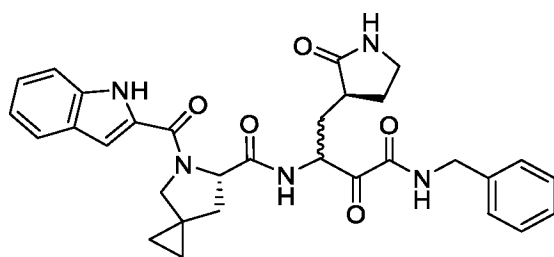
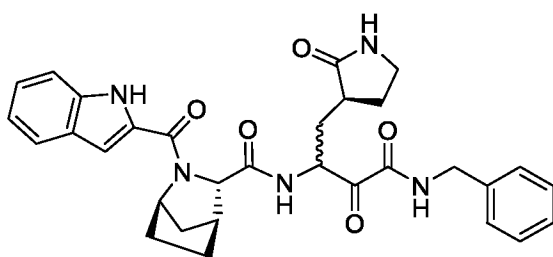
фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

99. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:

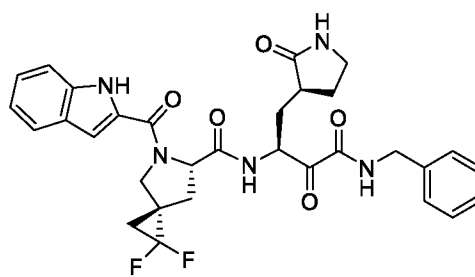
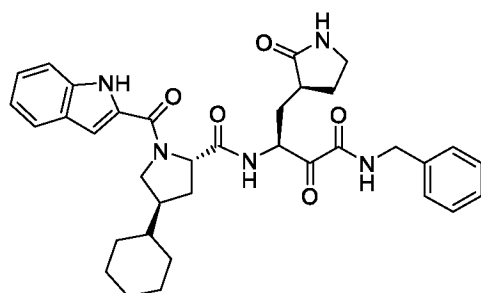
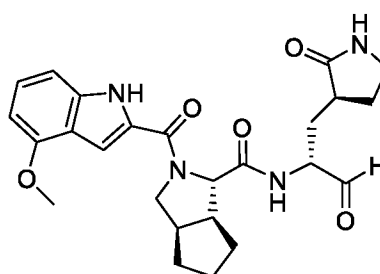
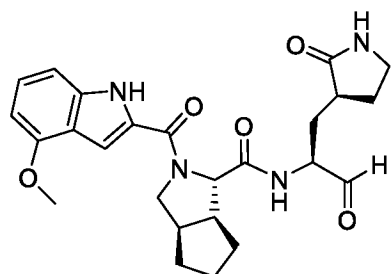
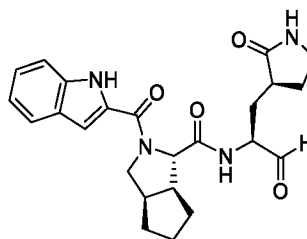
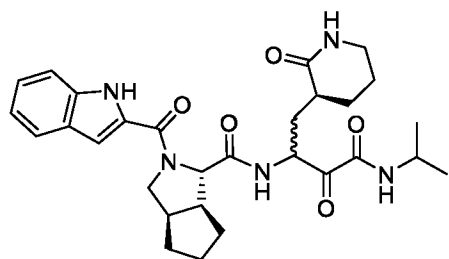
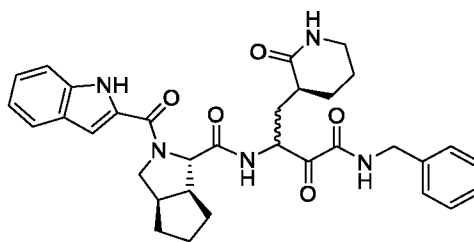
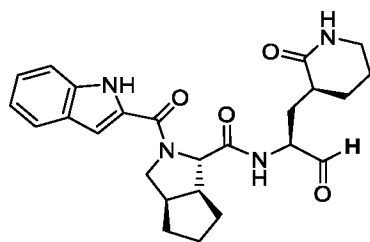
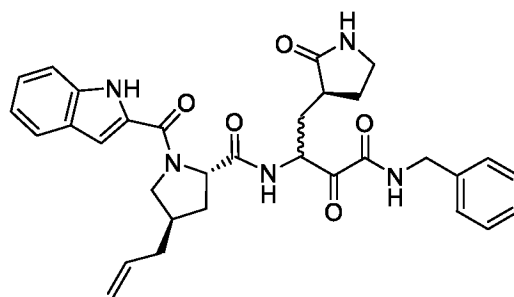
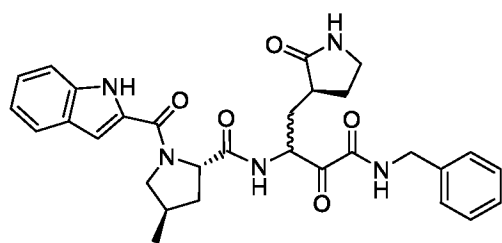


5

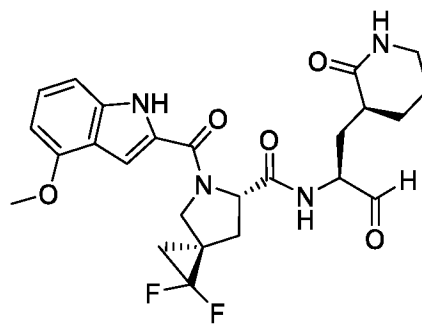
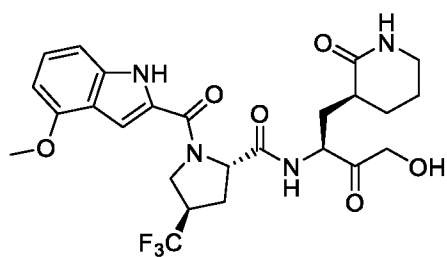
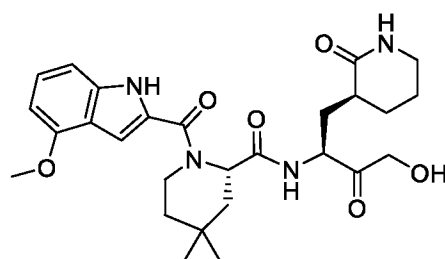
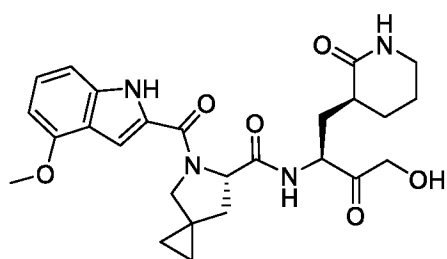
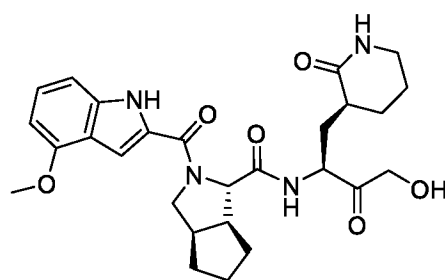
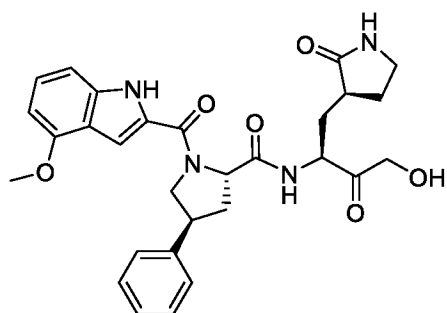
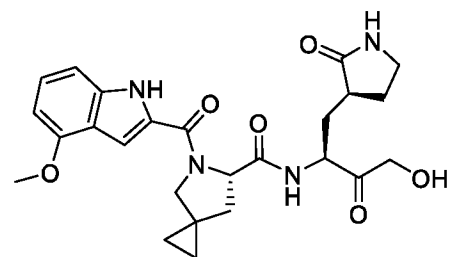
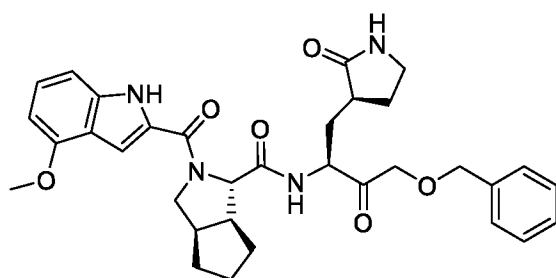
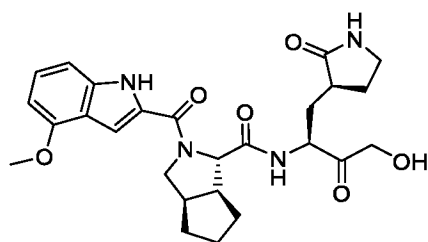
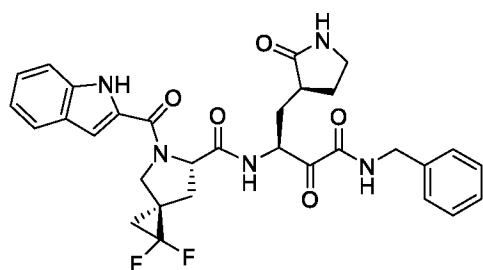


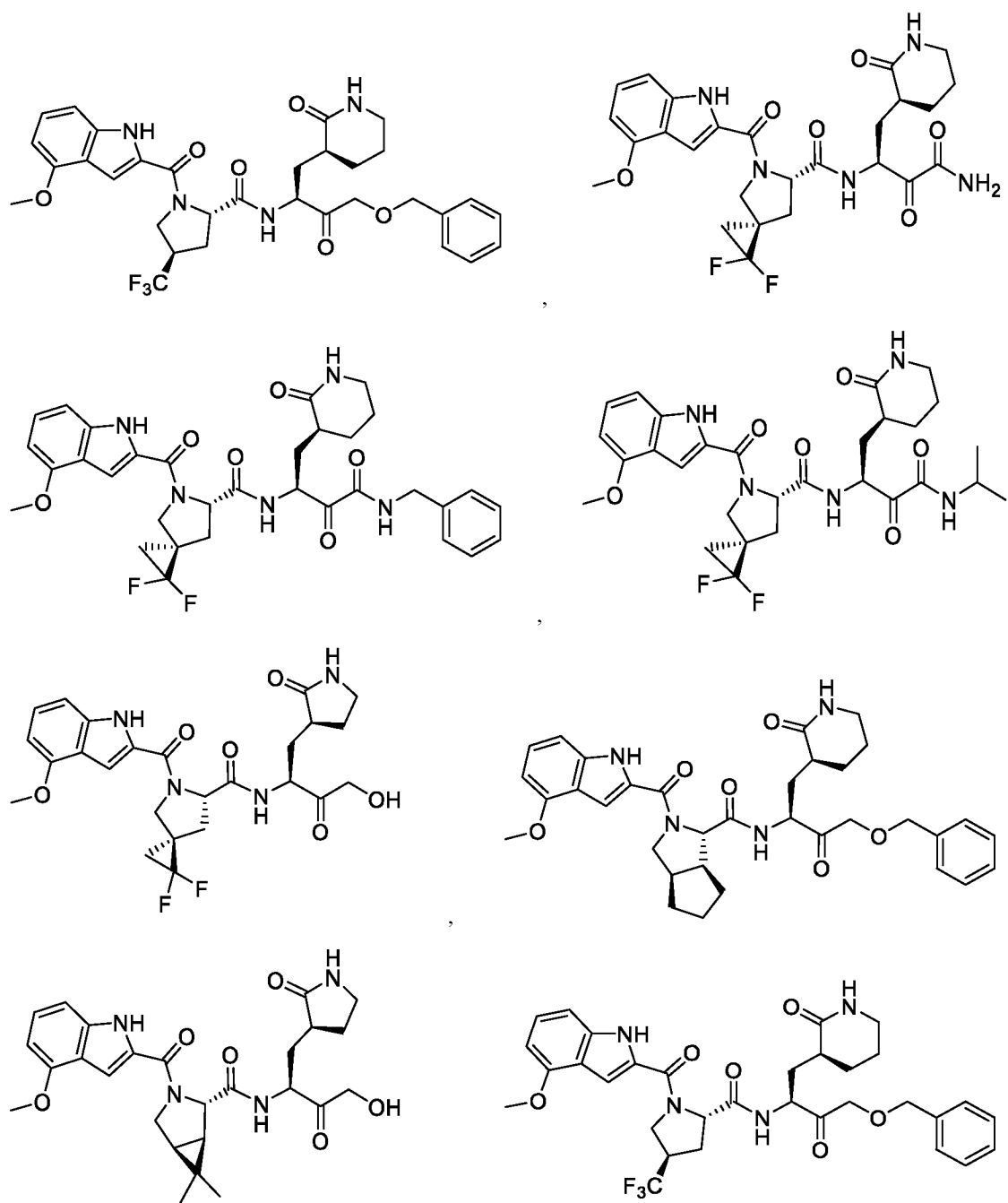


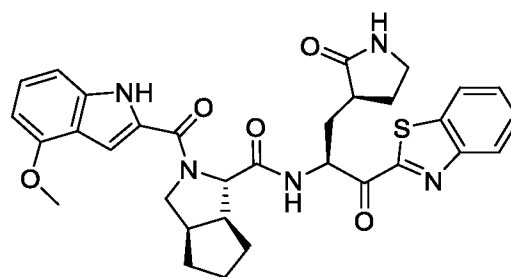
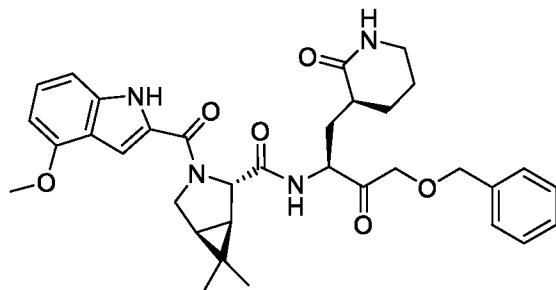
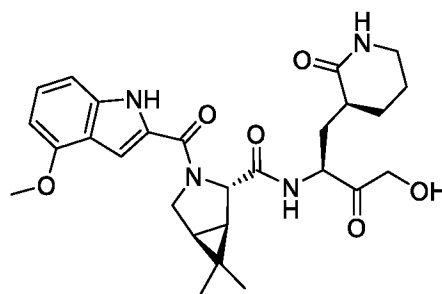
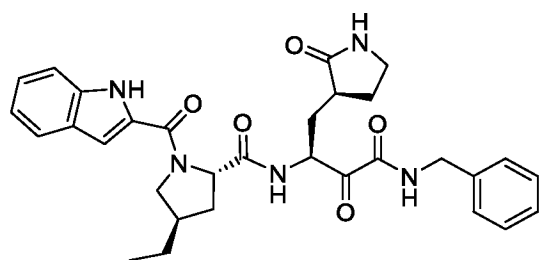
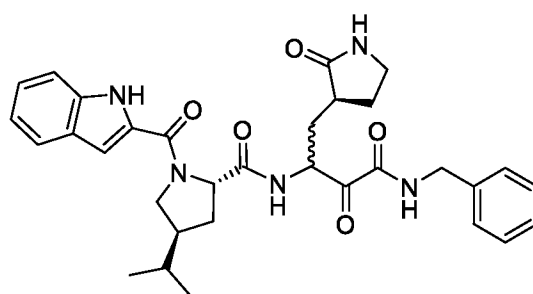
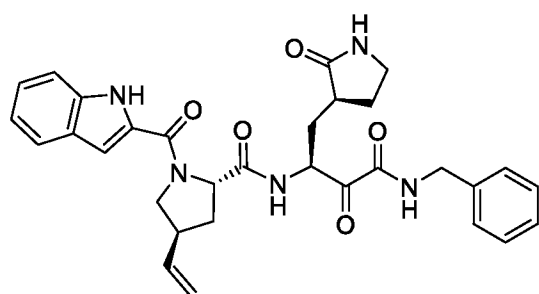
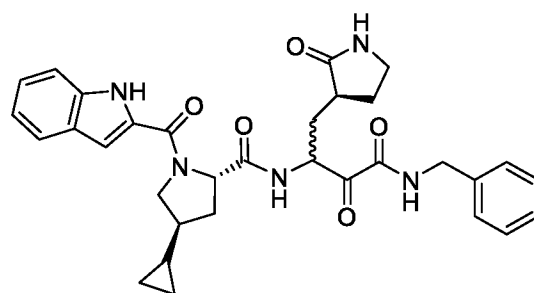
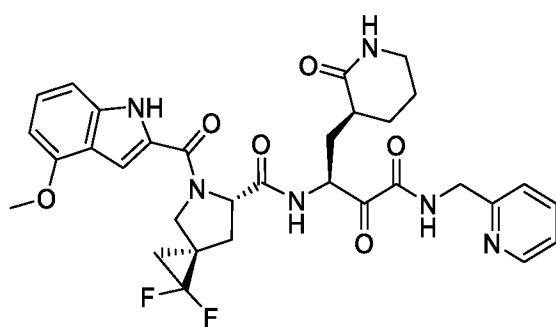
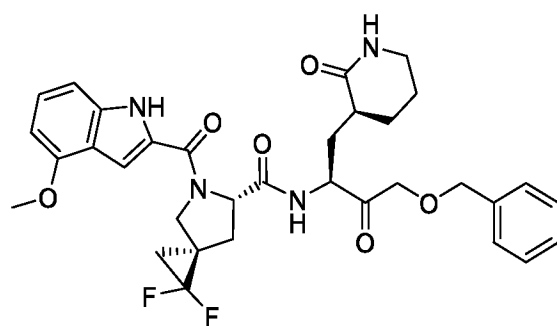
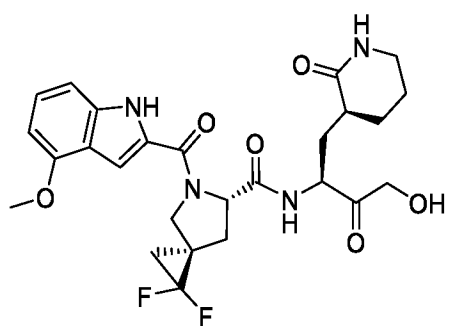
5

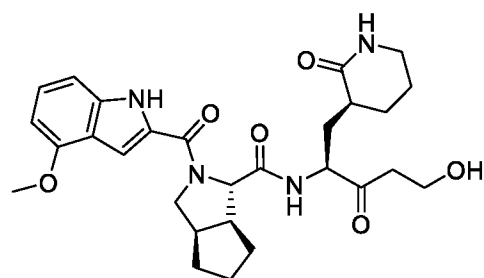
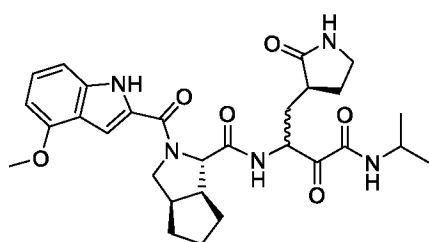
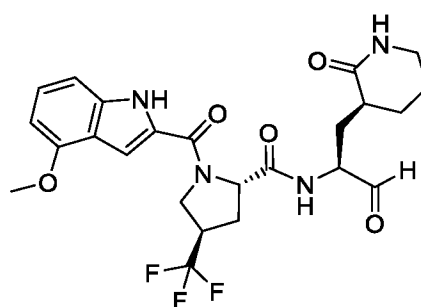
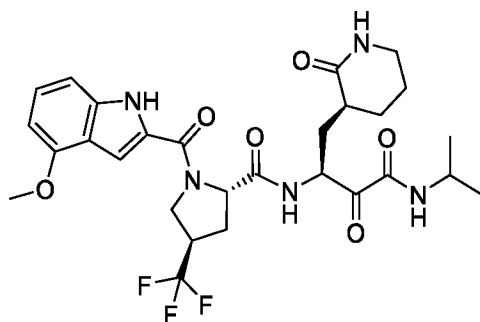
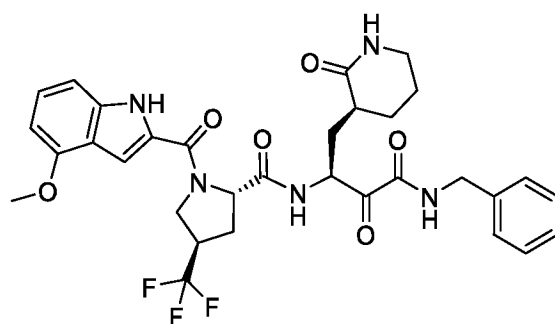
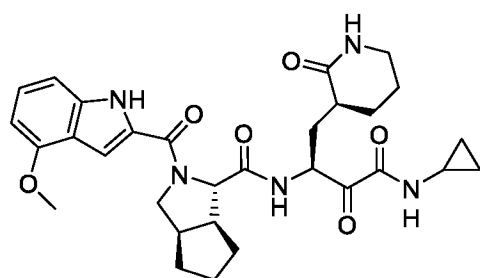
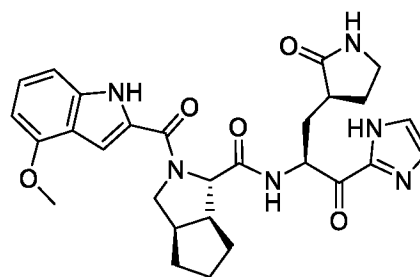
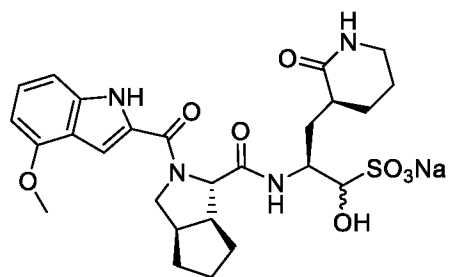
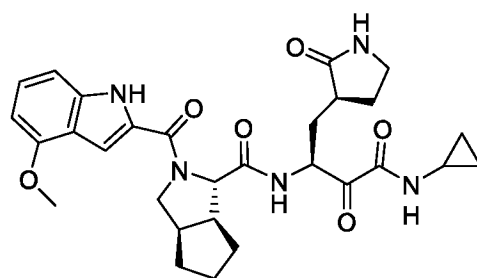
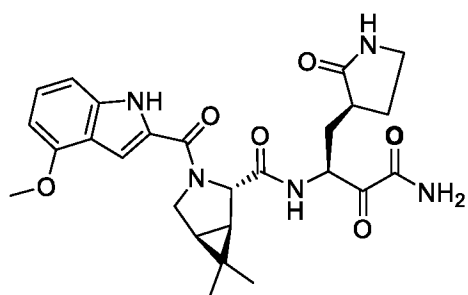


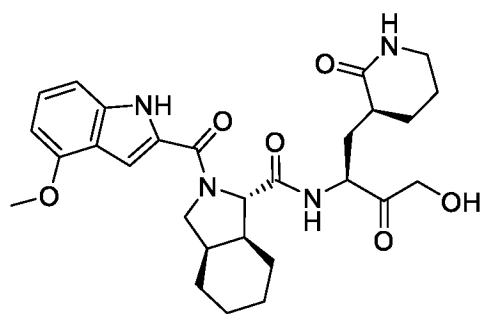
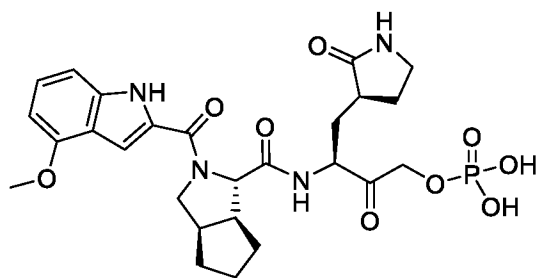
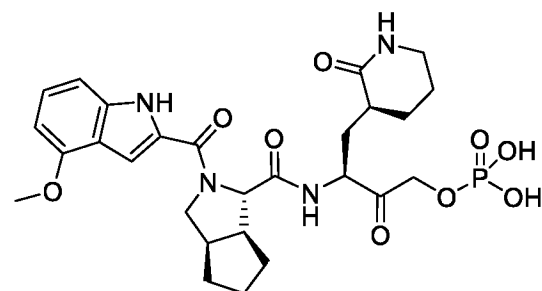
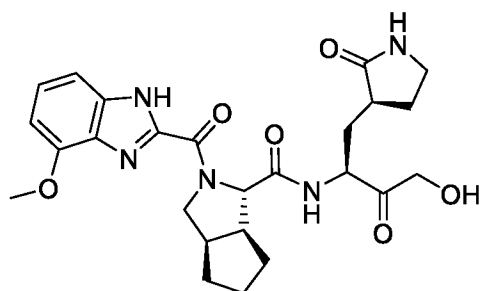
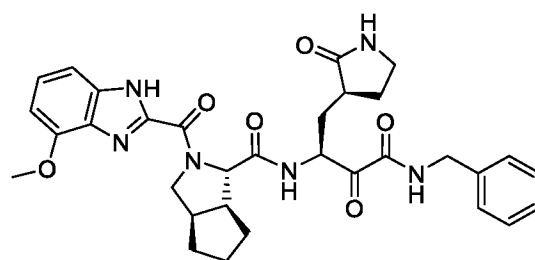
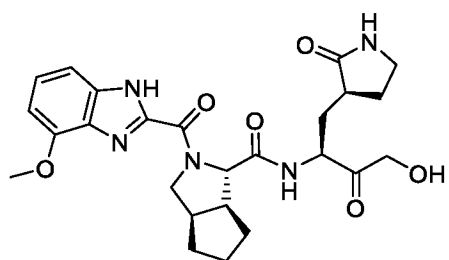
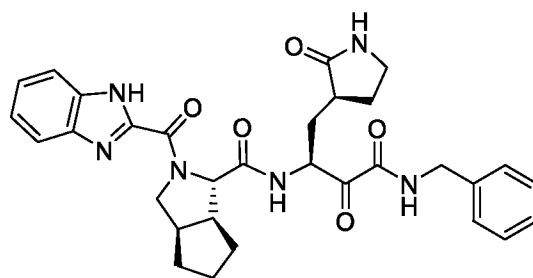
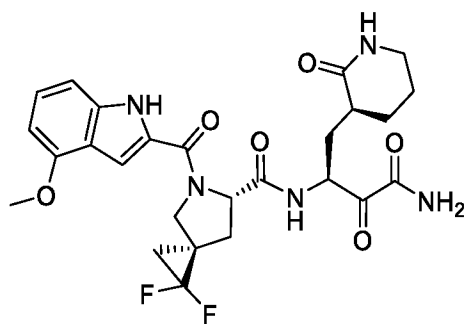
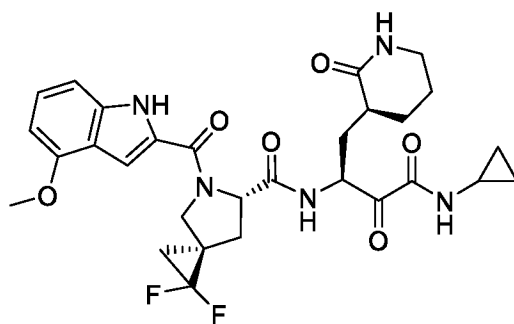
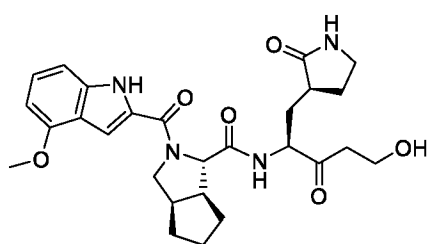
5

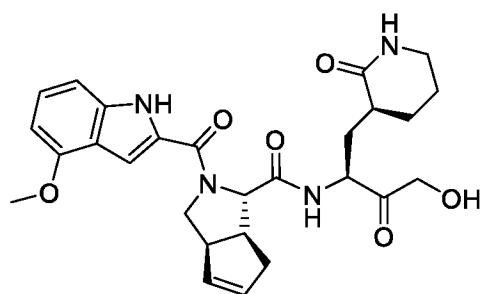
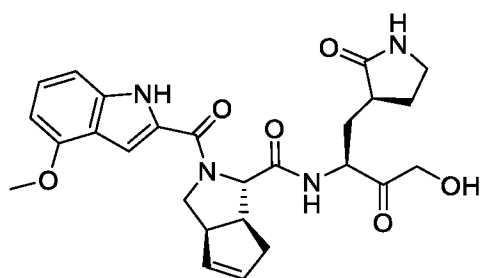
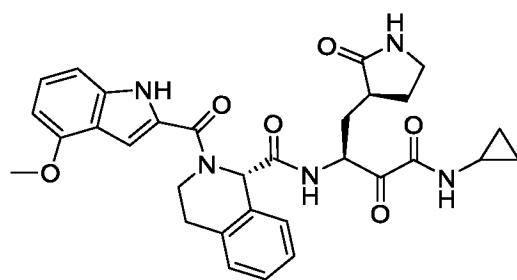
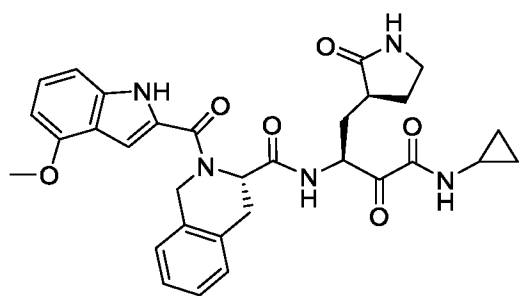
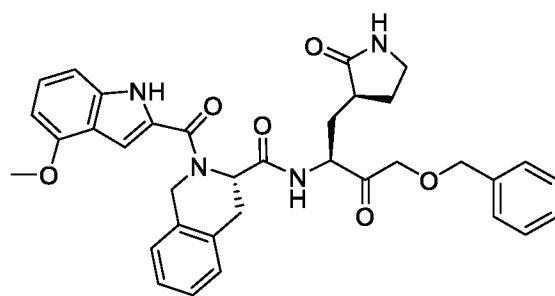
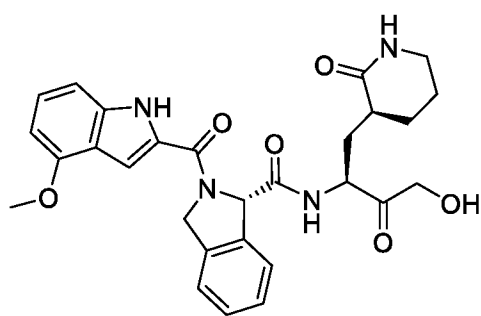
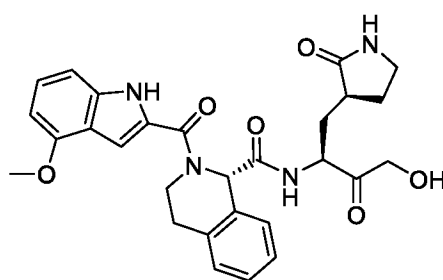
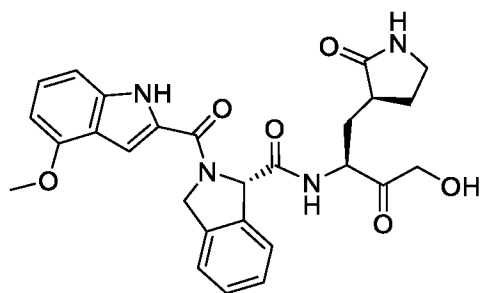
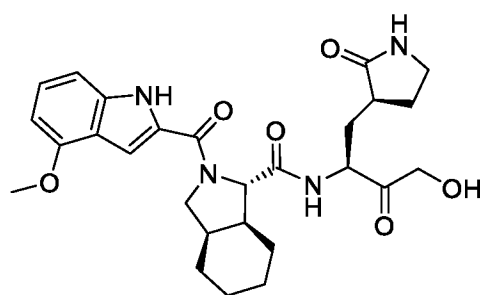
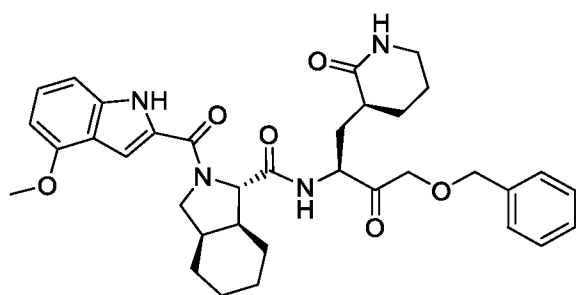


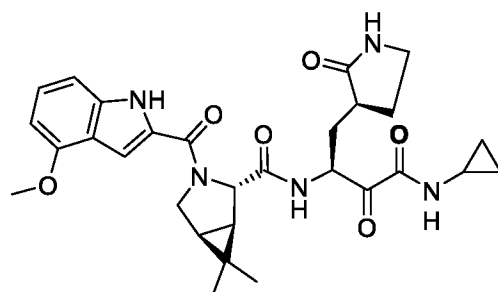
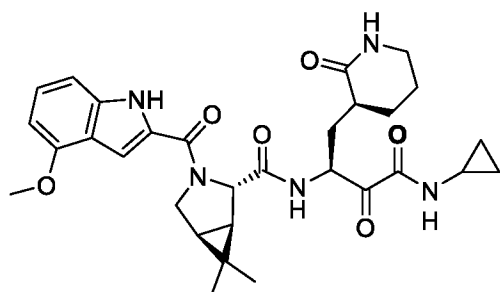
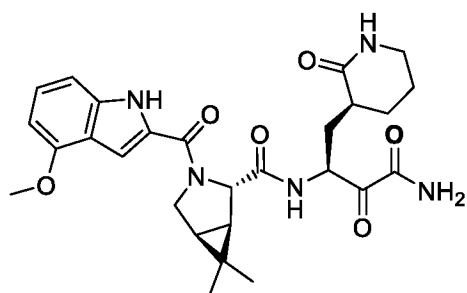
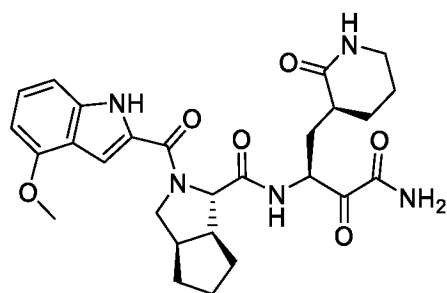
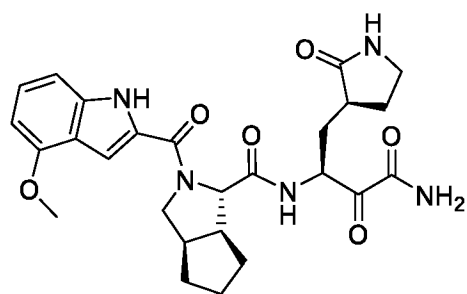
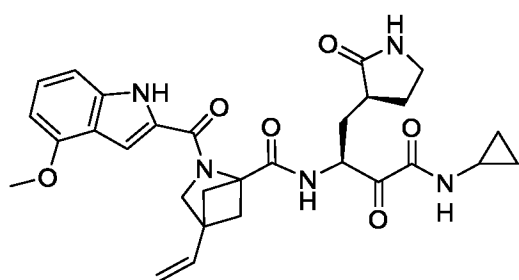
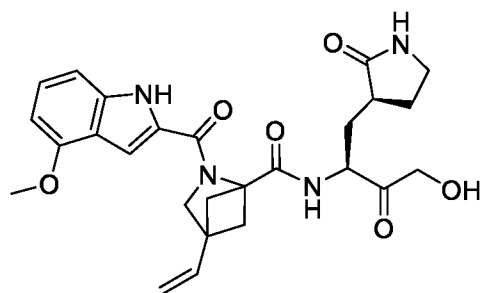
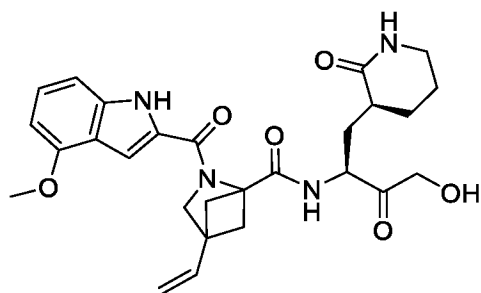
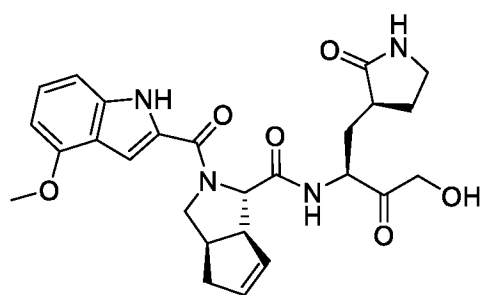
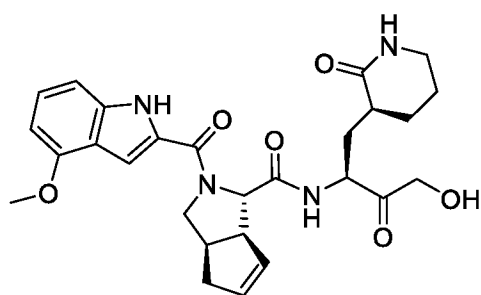


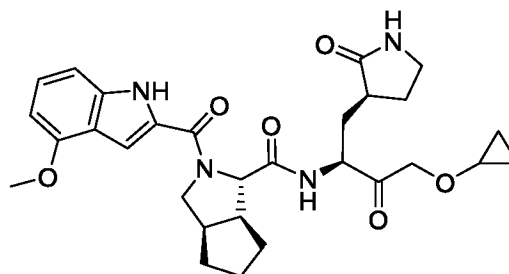
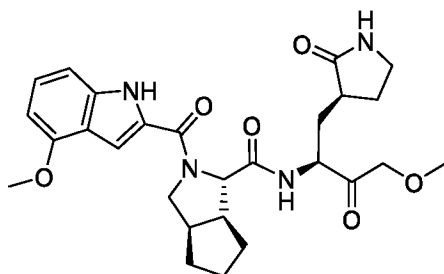
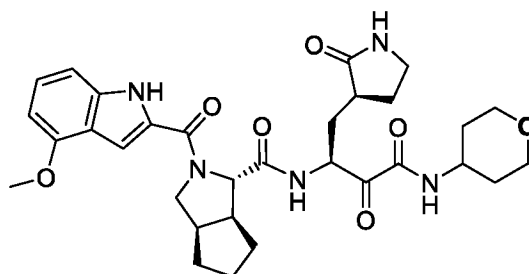
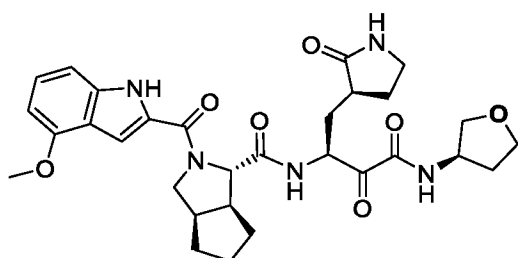
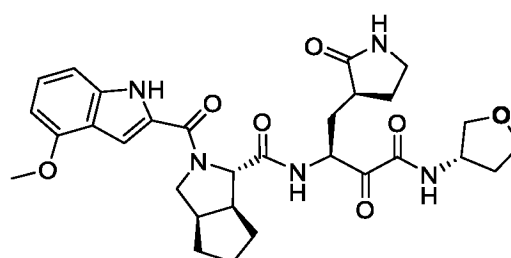
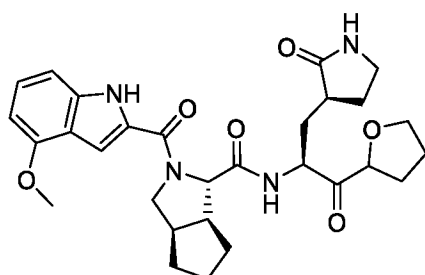
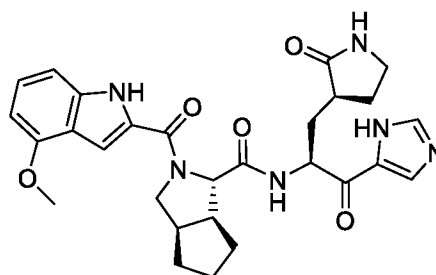
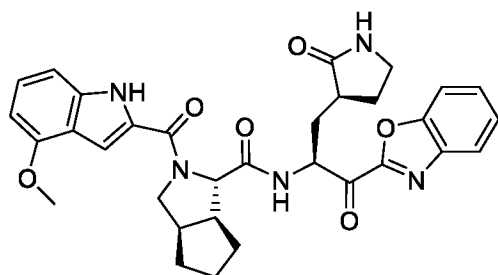
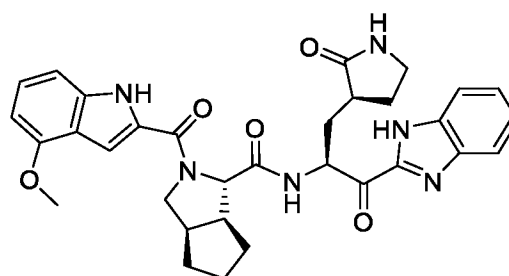
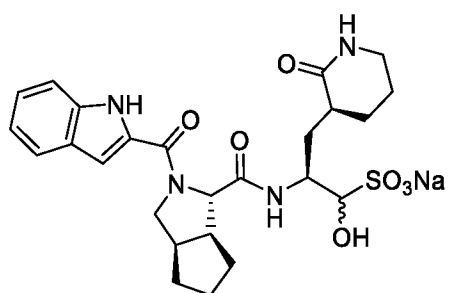


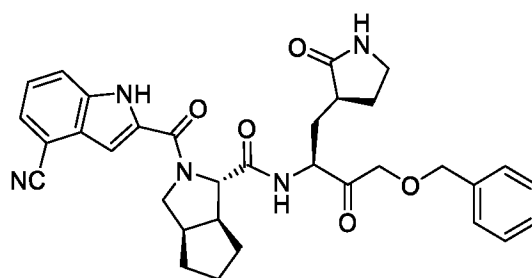
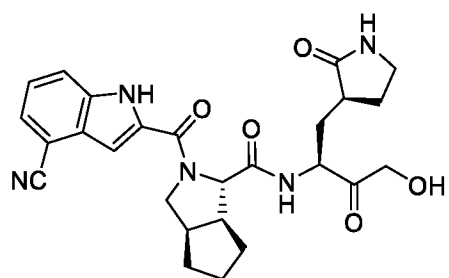
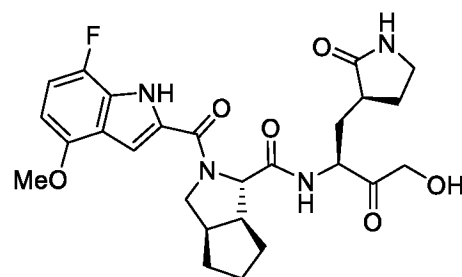
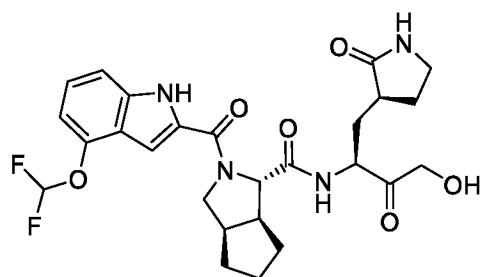
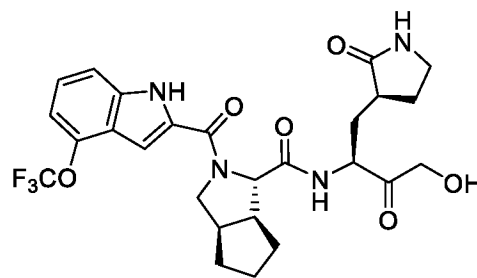
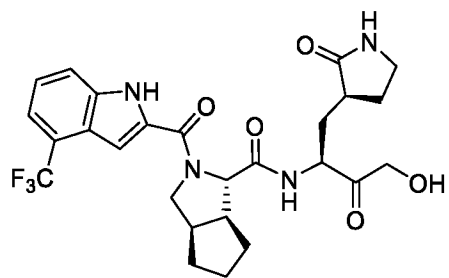
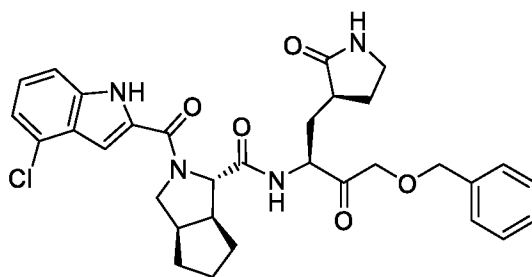
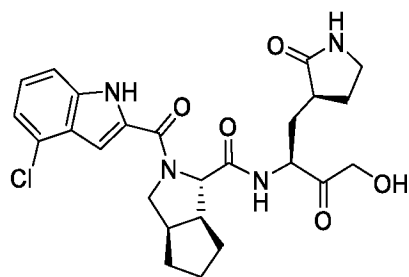
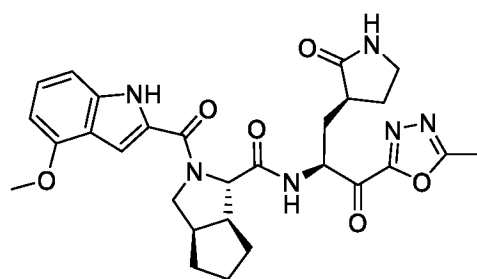
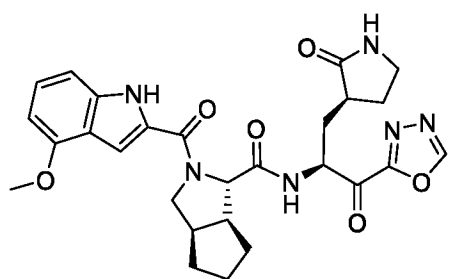


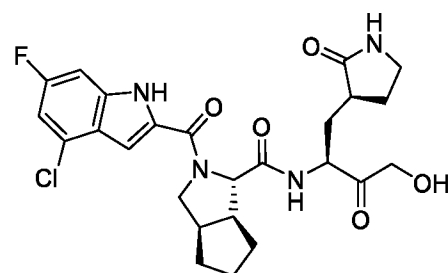
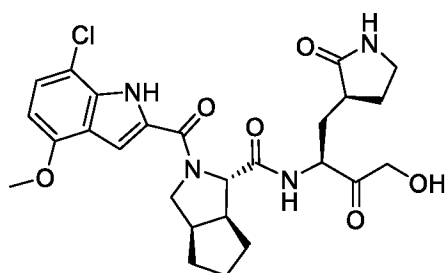
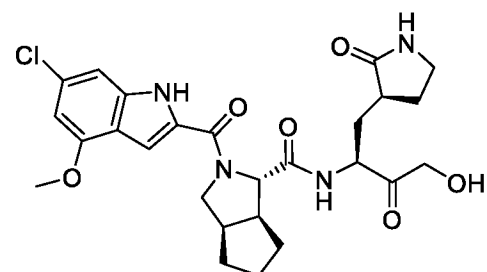
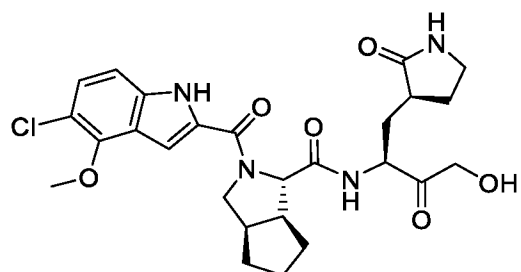
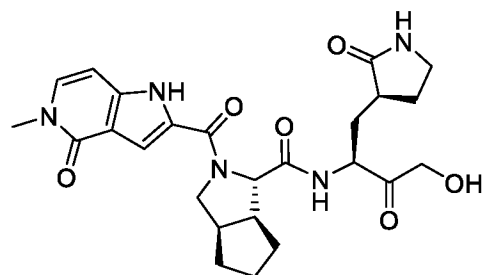
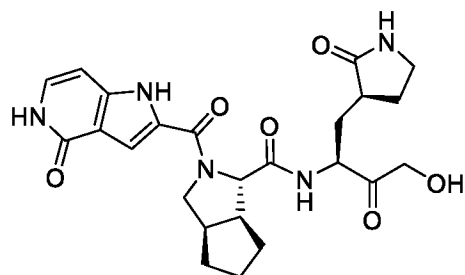
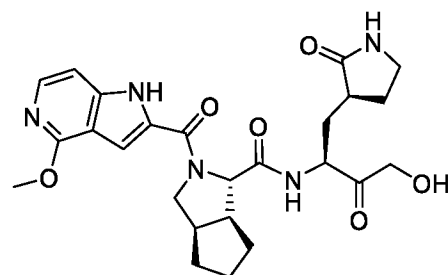
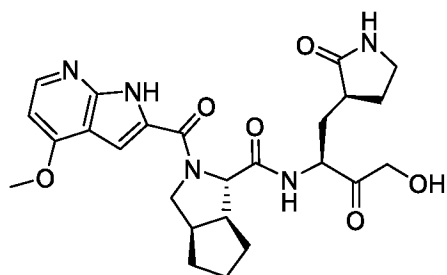
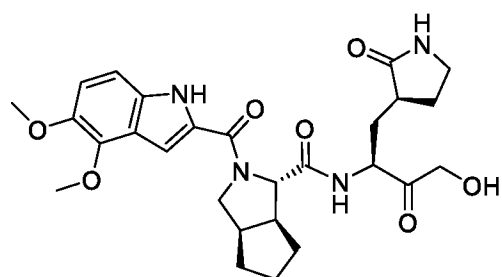
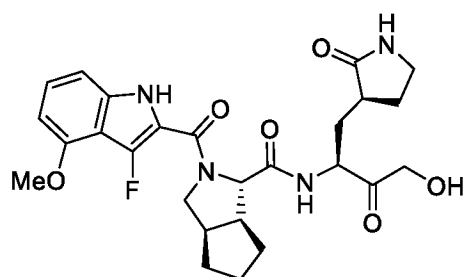


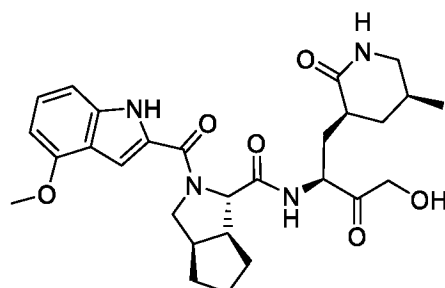
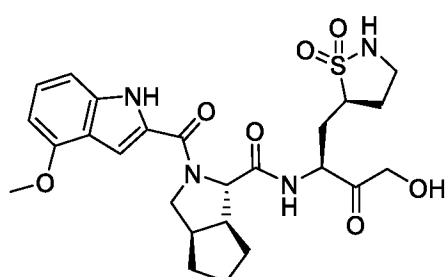
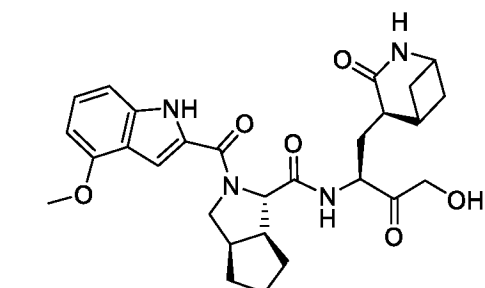
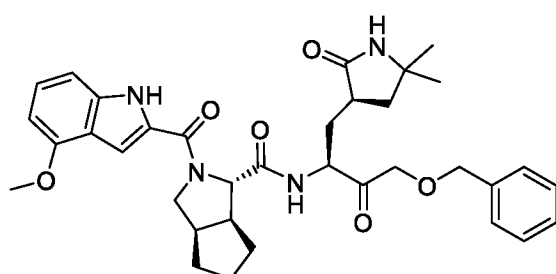
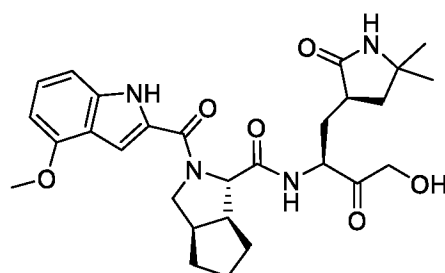
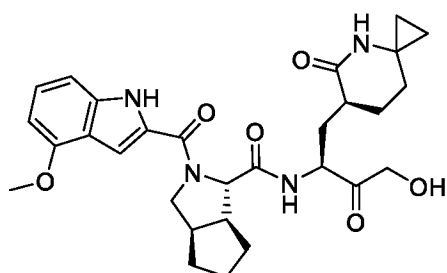
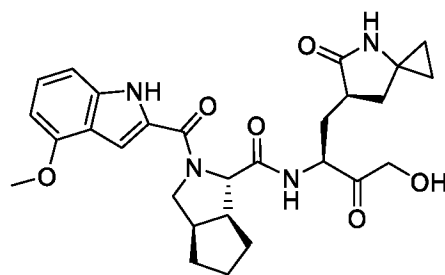
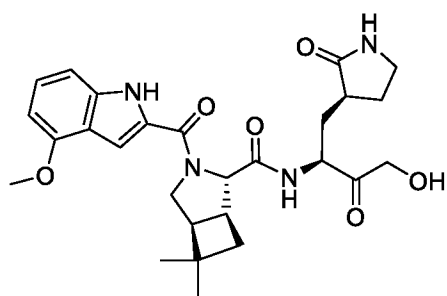
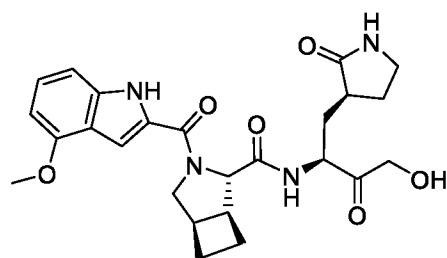
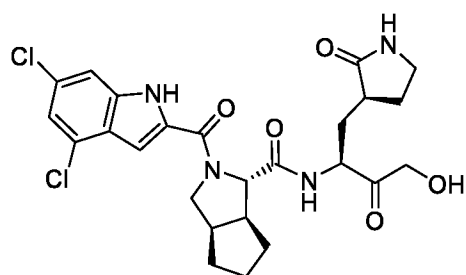


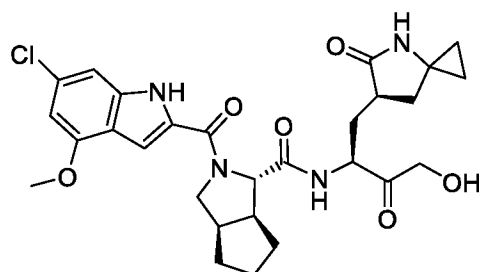
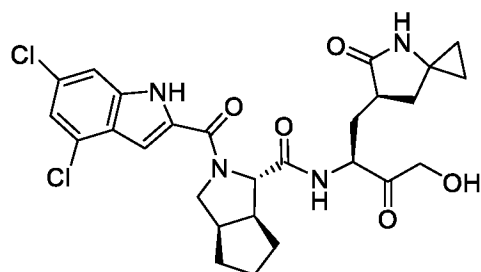
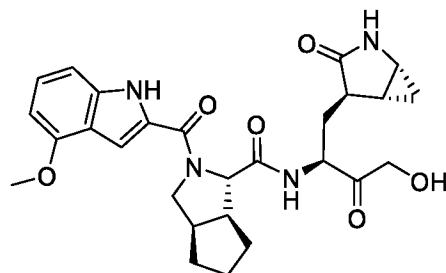
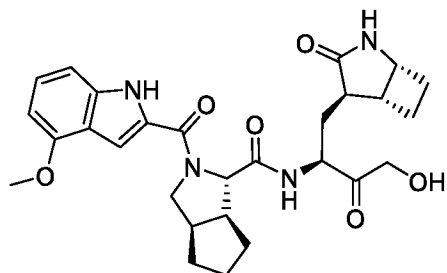
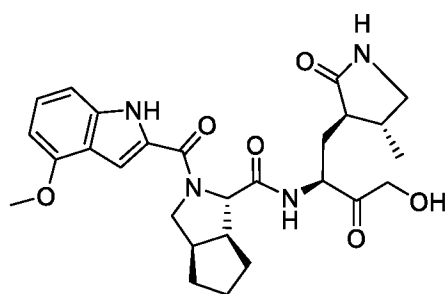
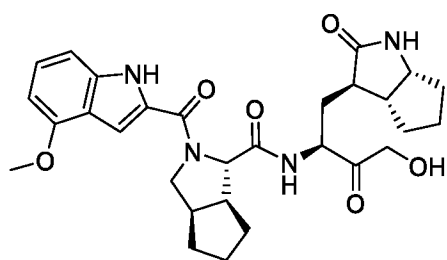
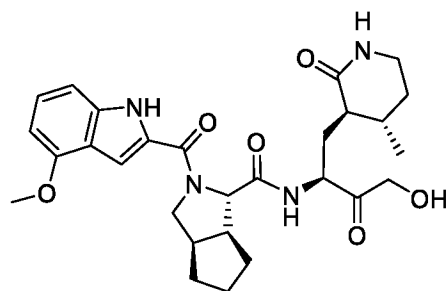
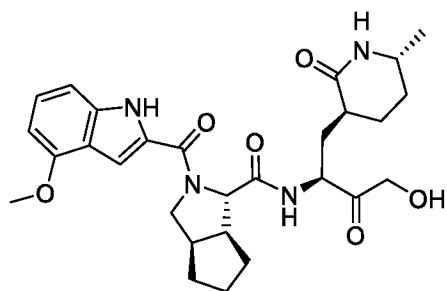
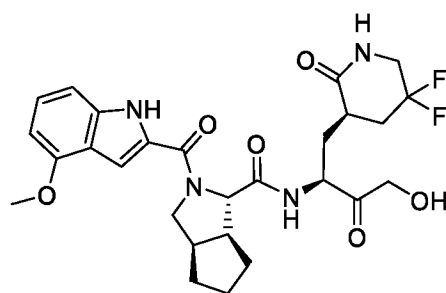
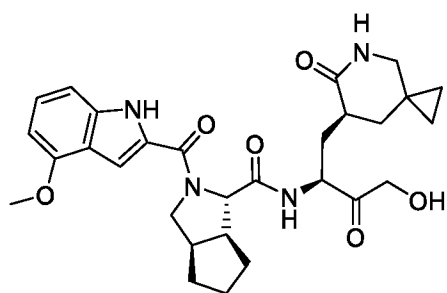


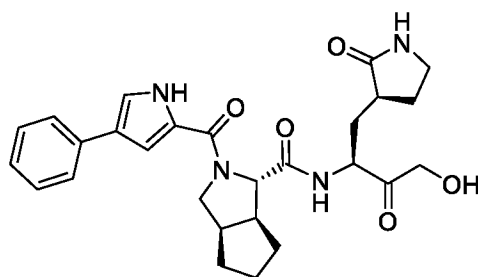
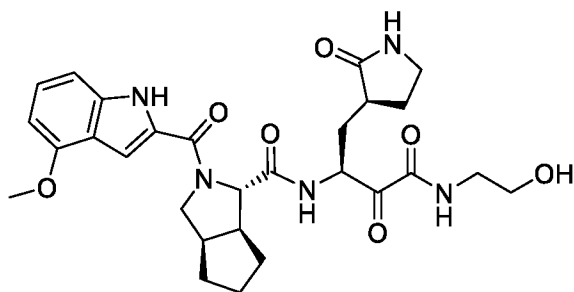
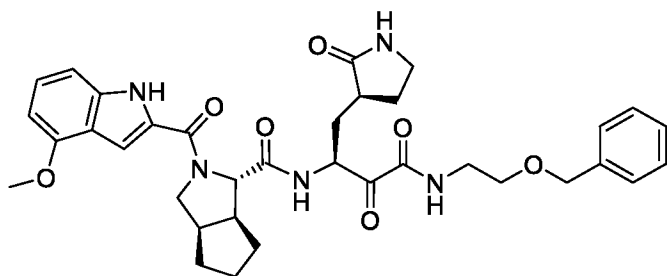
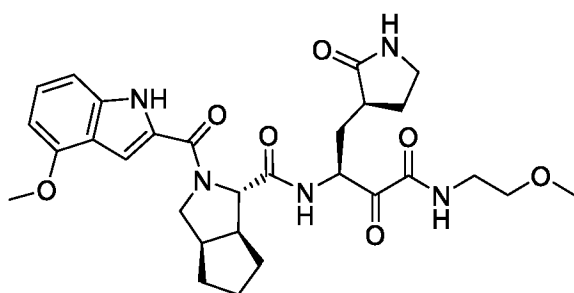
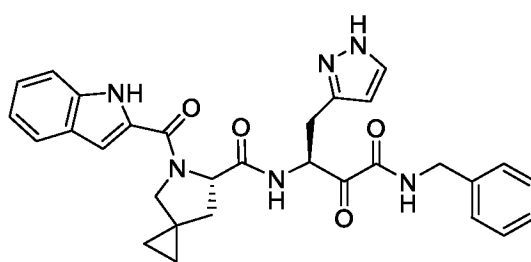
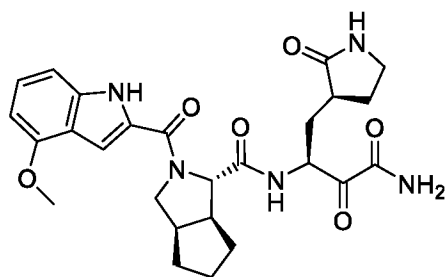
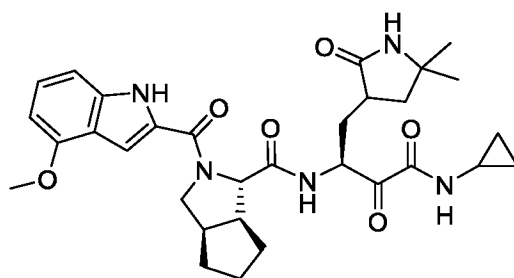
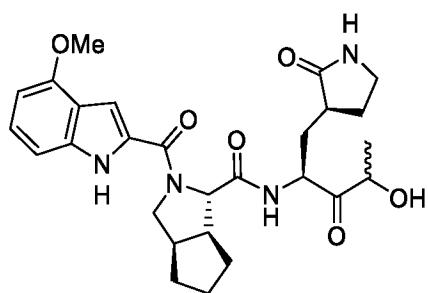


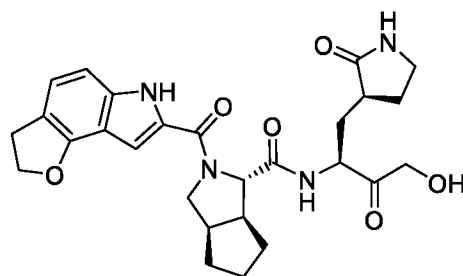
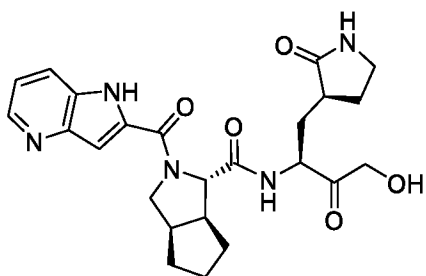
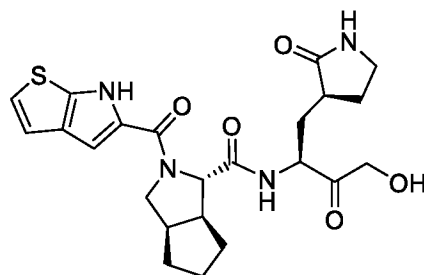
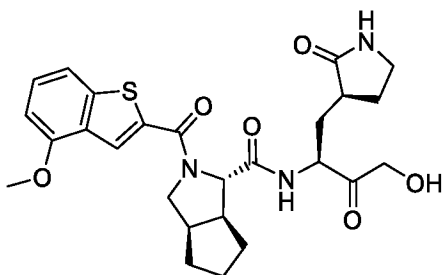
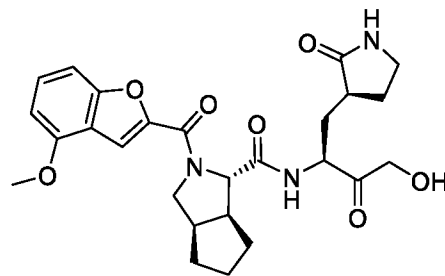
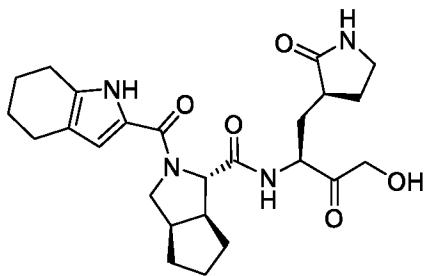
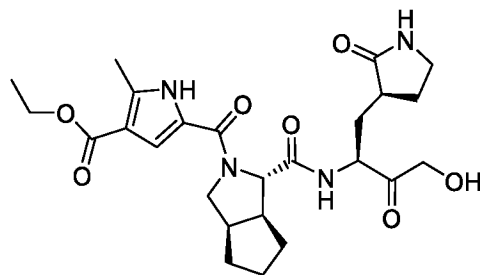
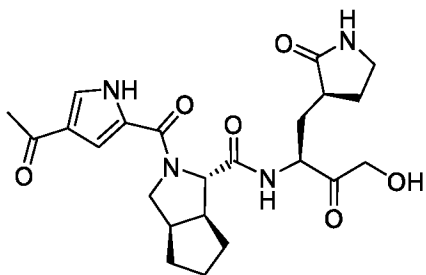
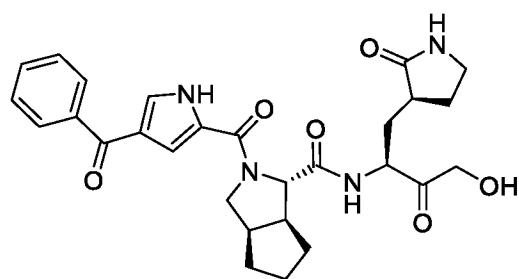
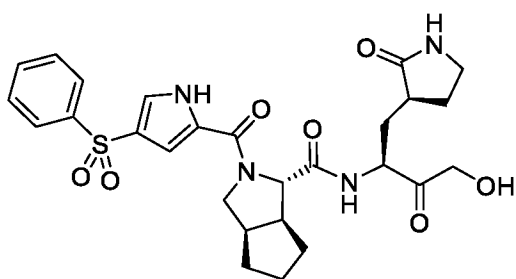


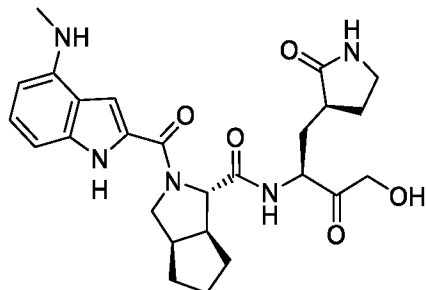
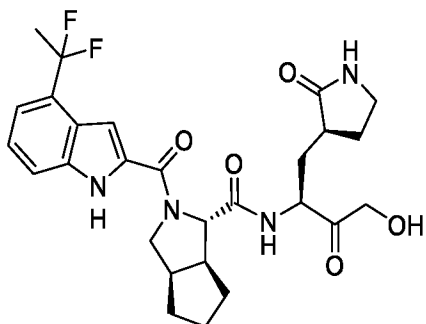
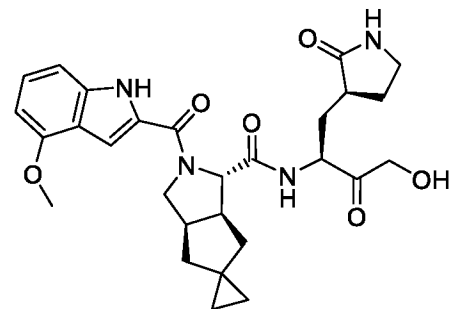
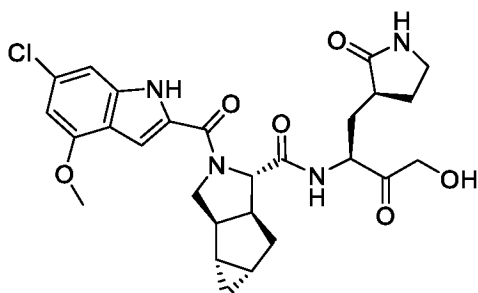
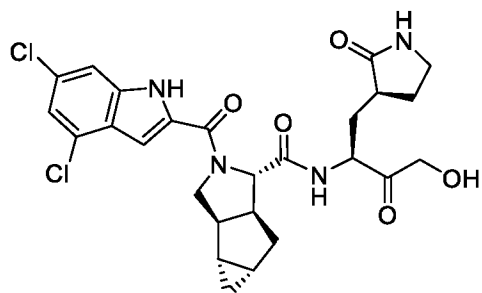
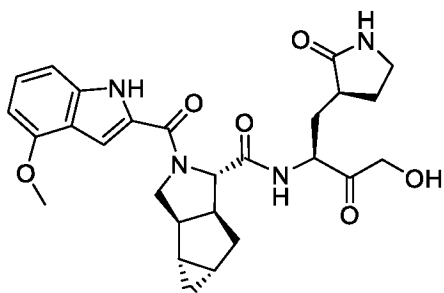
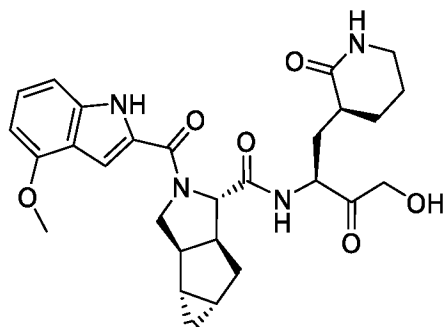
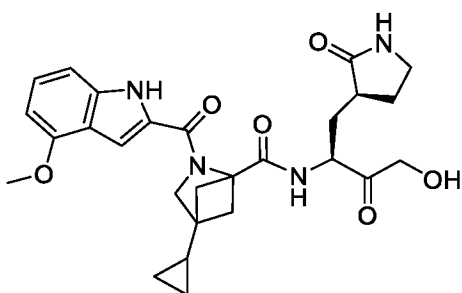
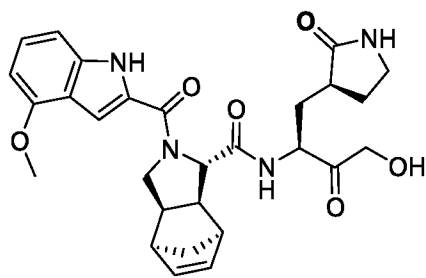
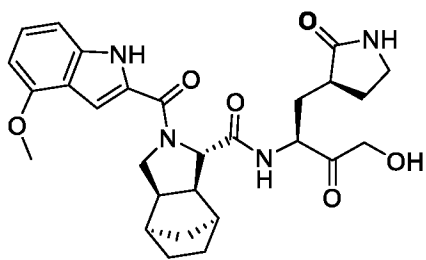


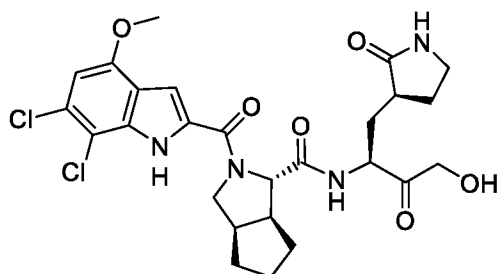
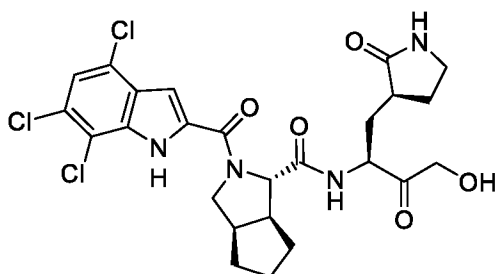
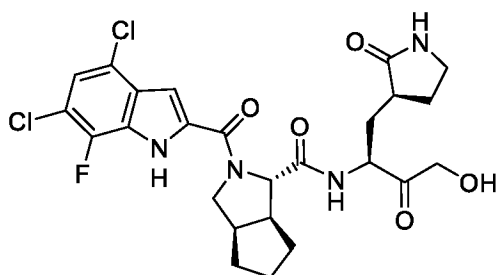
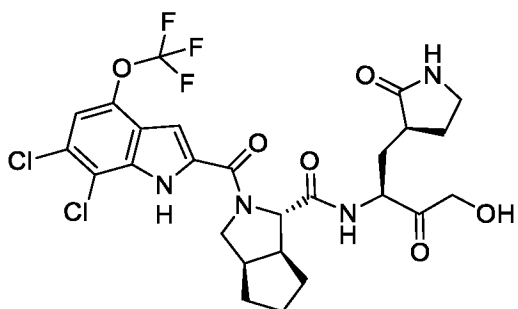
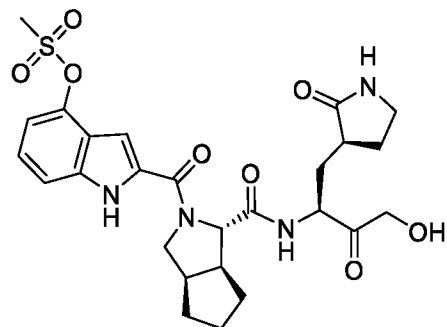
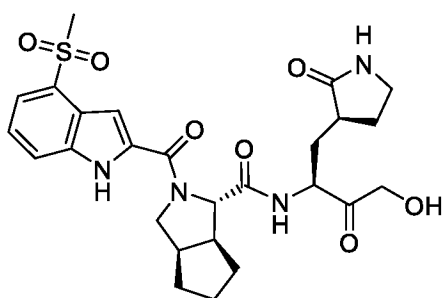
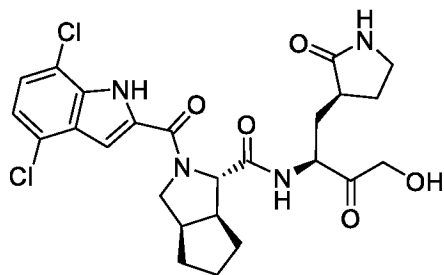
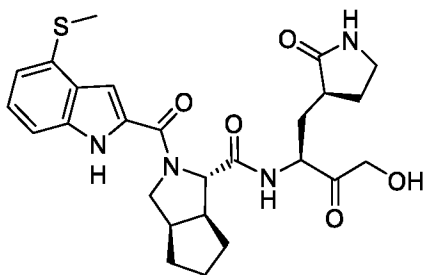
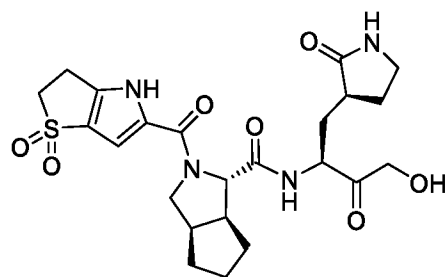
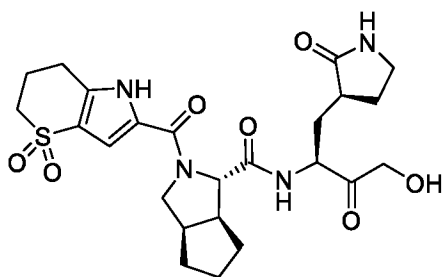


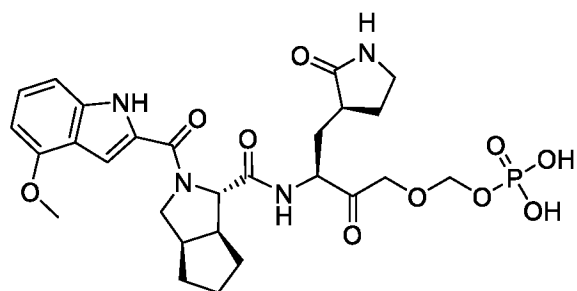
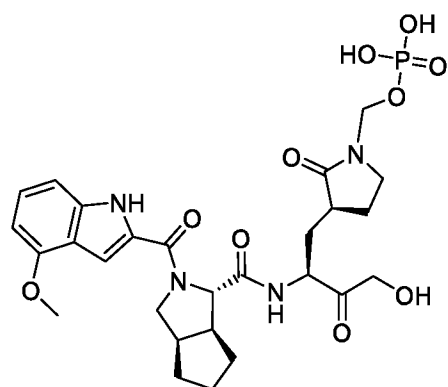
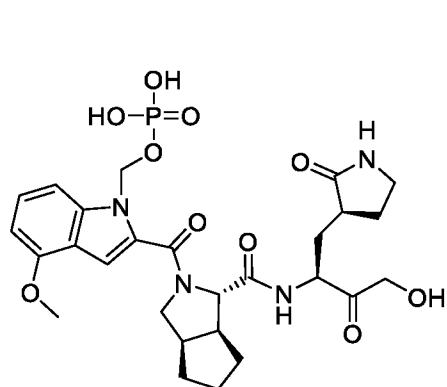
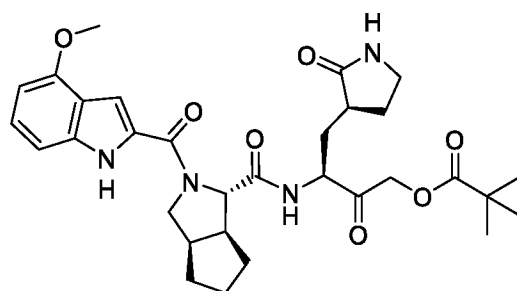
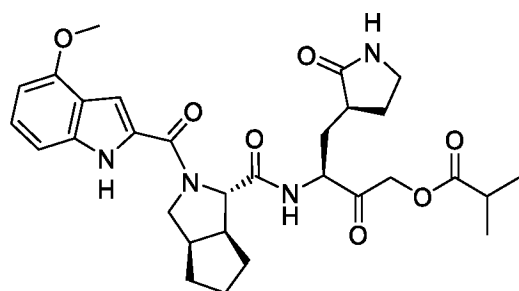
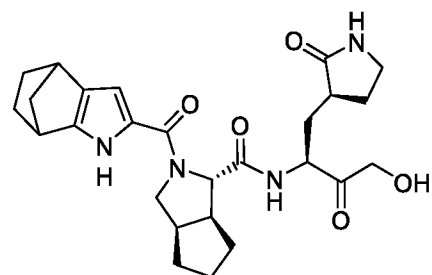
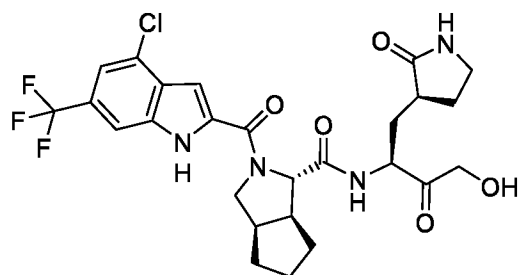
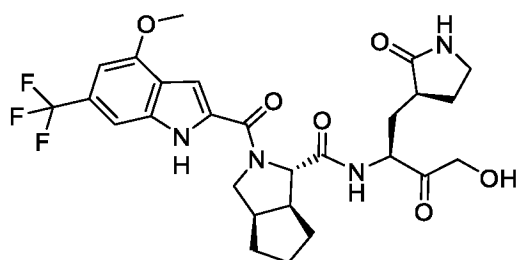
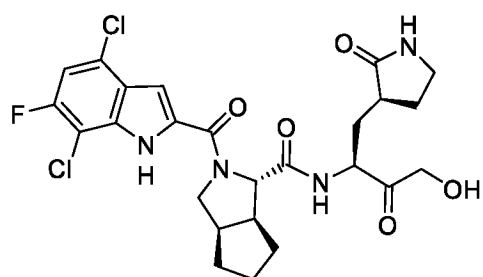


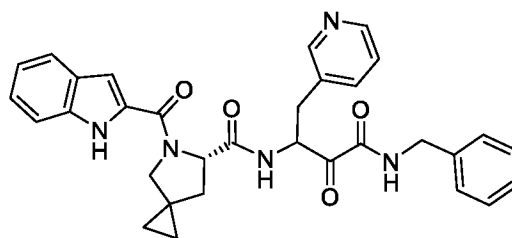
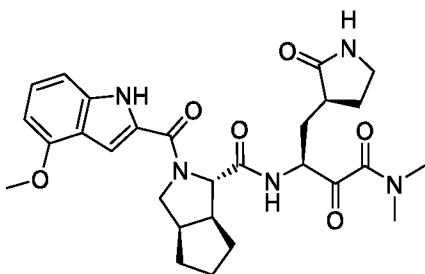
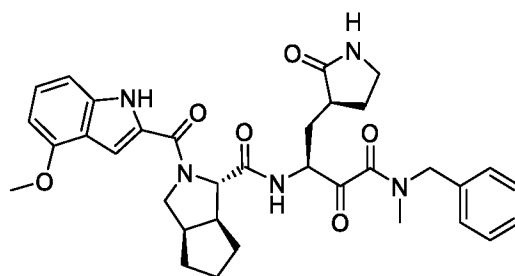
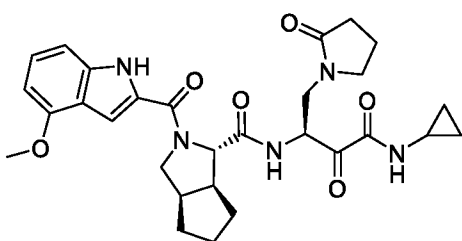
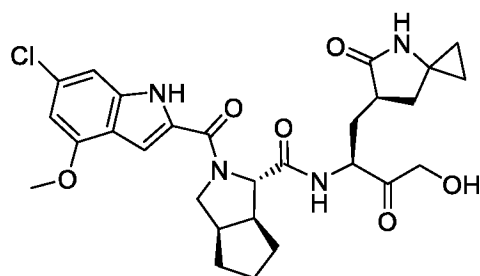
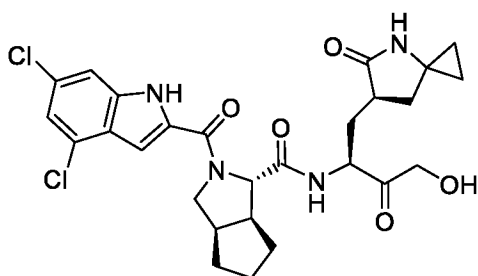
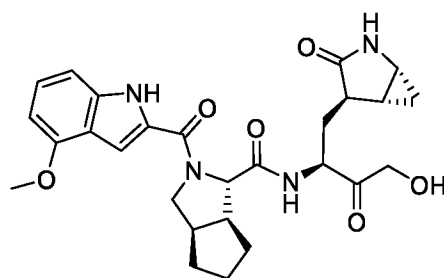
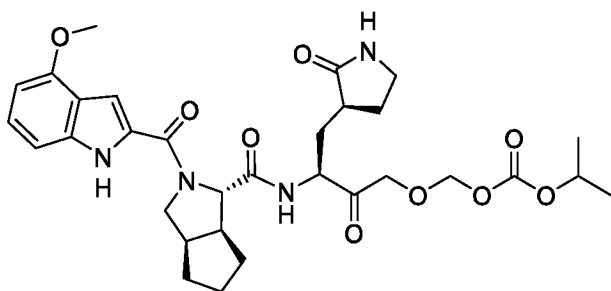
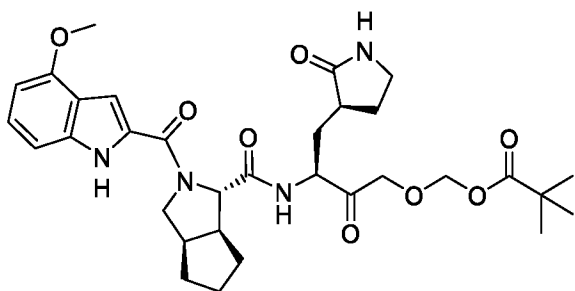


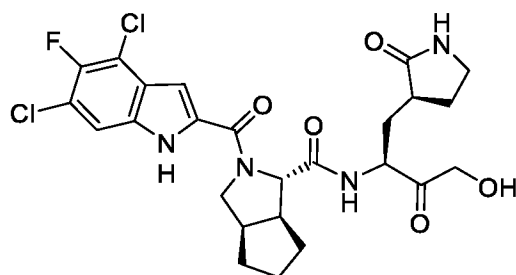
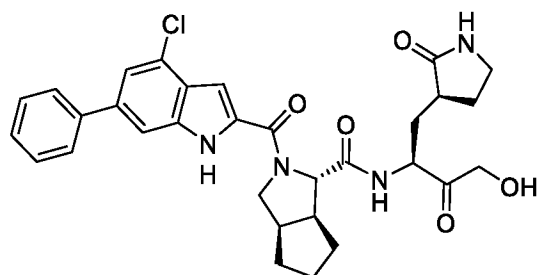
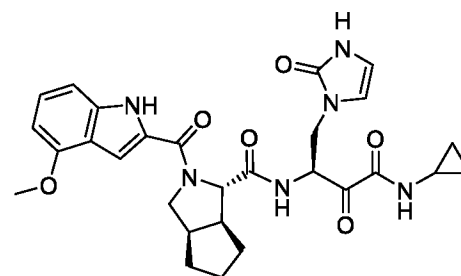
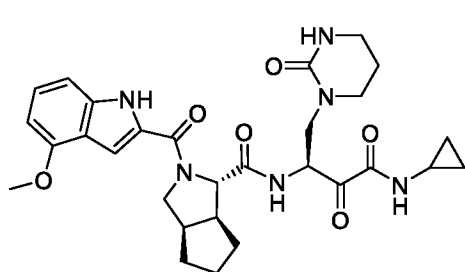
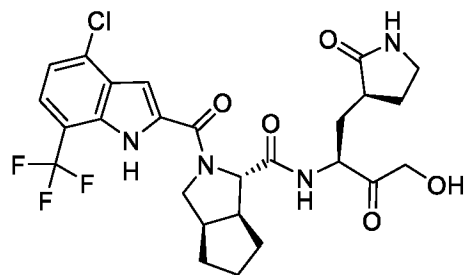
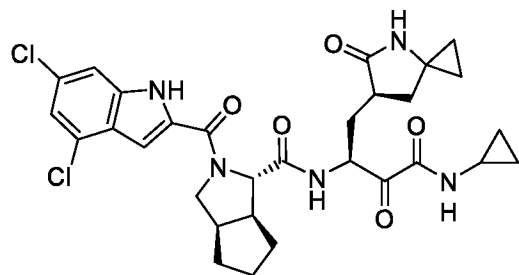
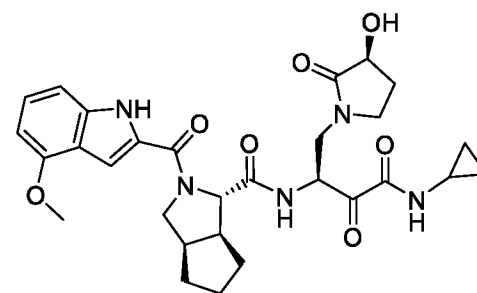
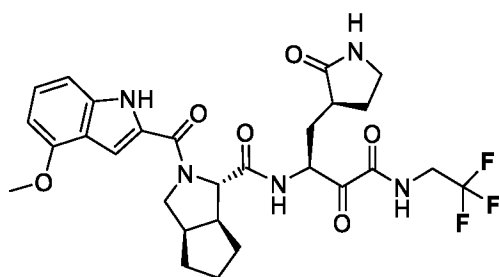
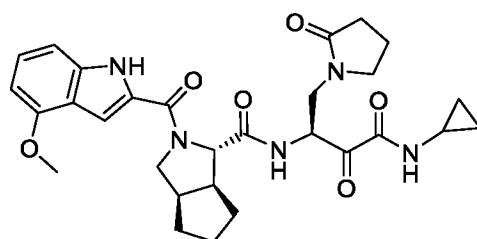
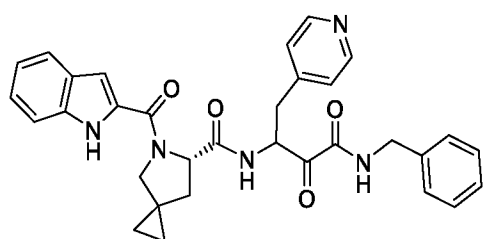


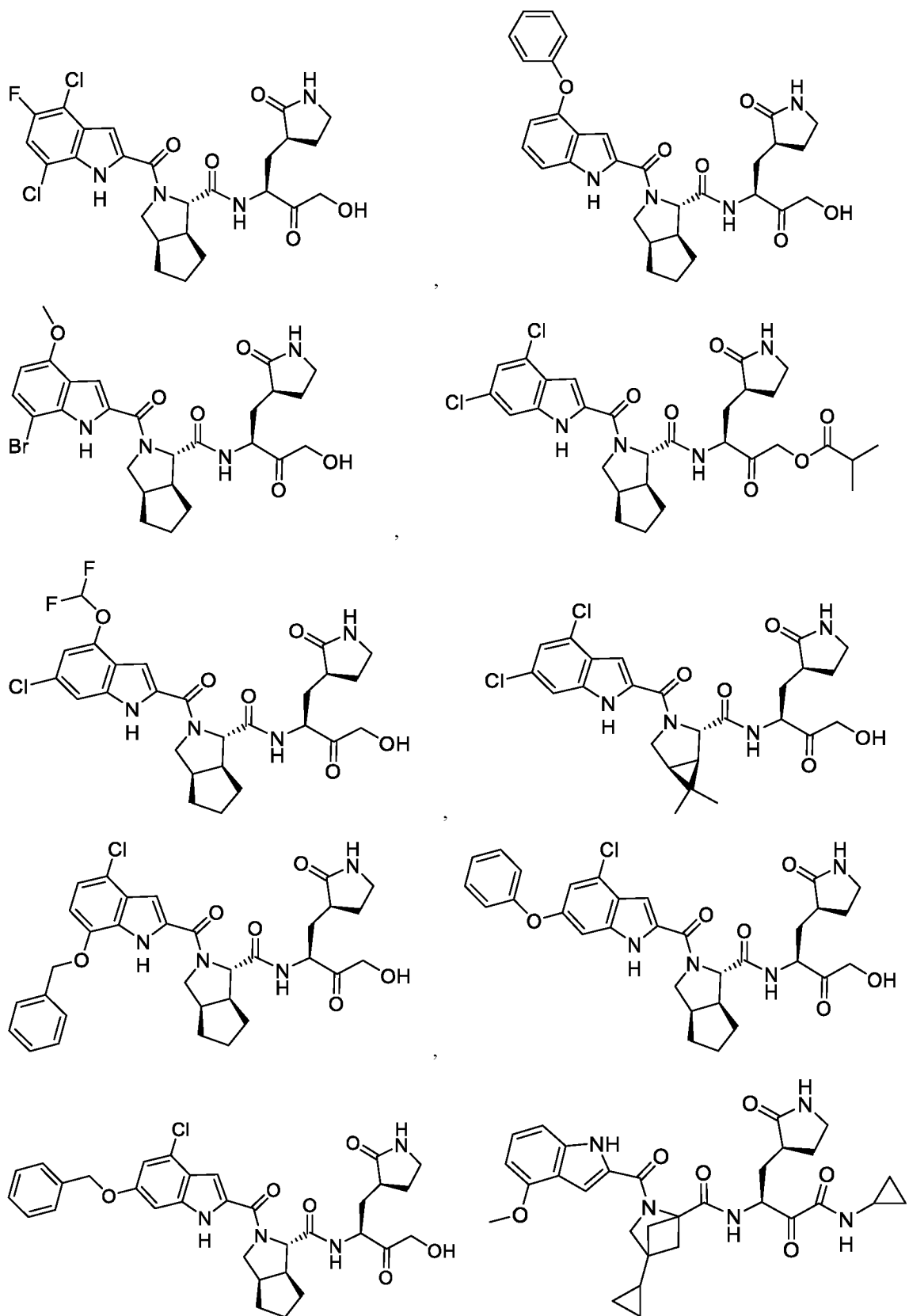


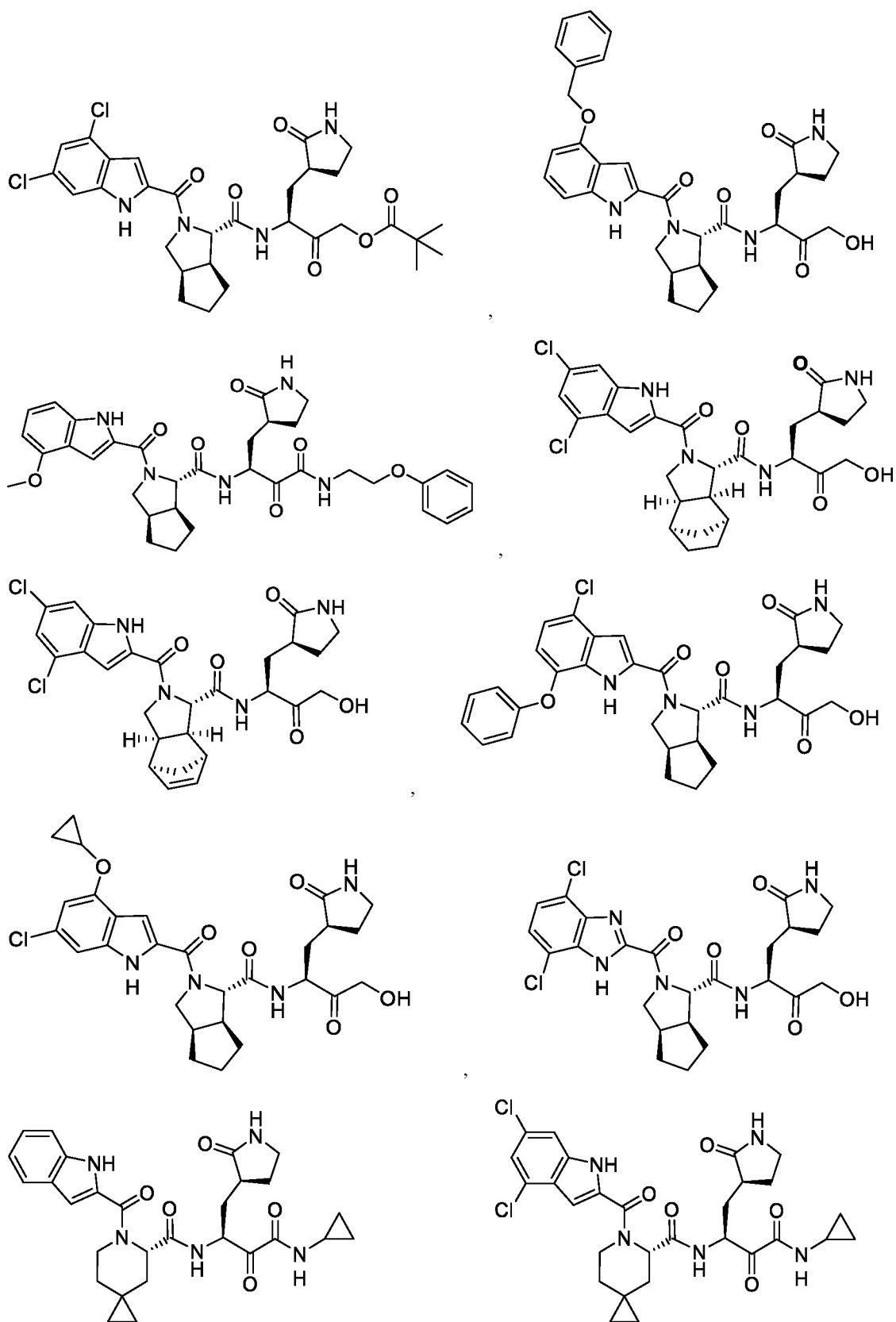


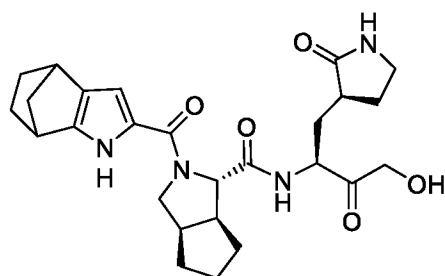
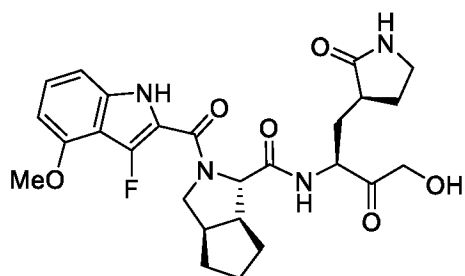
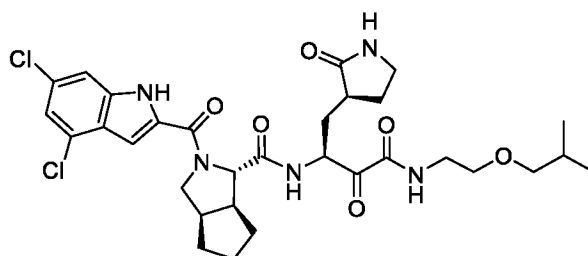
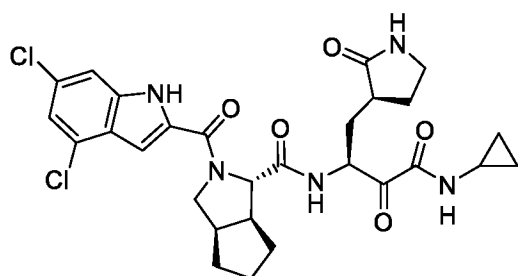
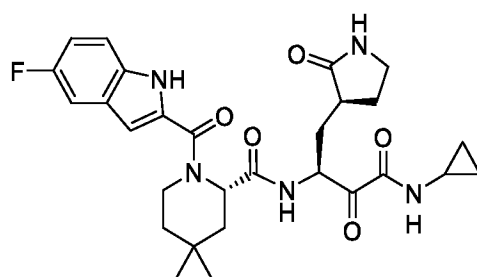
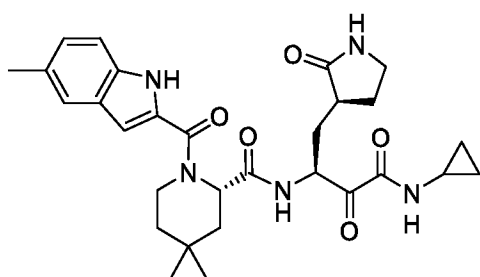
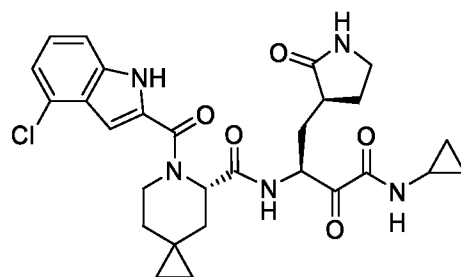
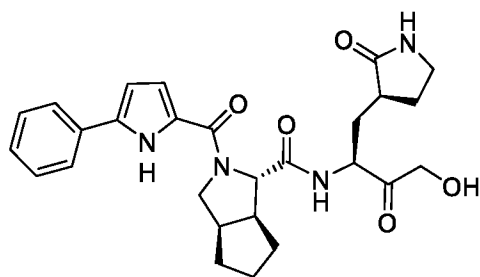
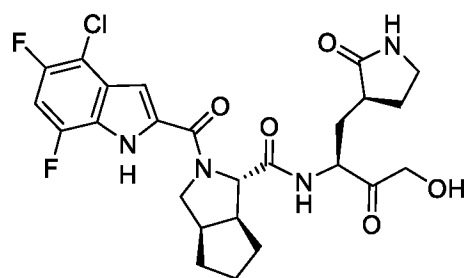
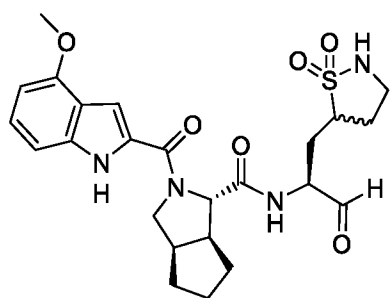


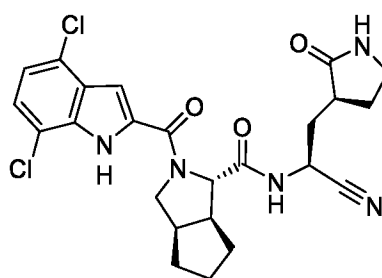
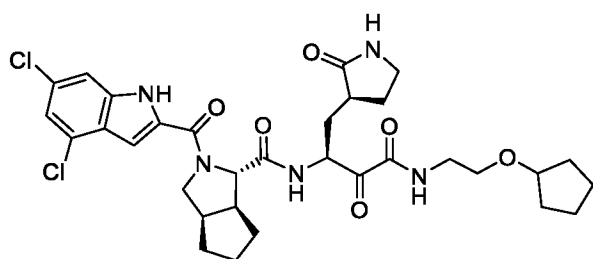
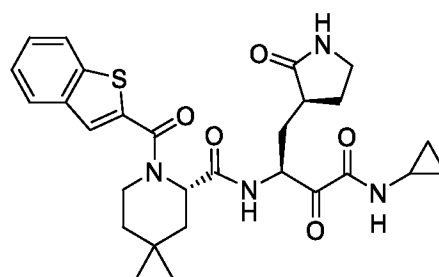
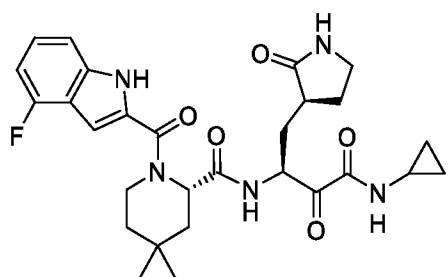
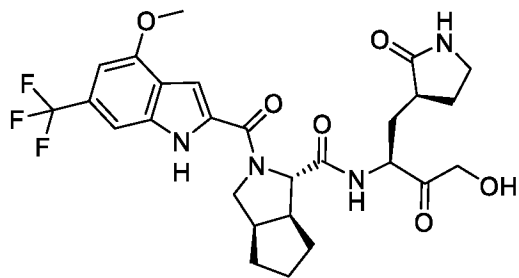
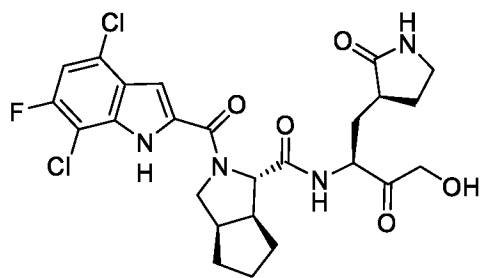
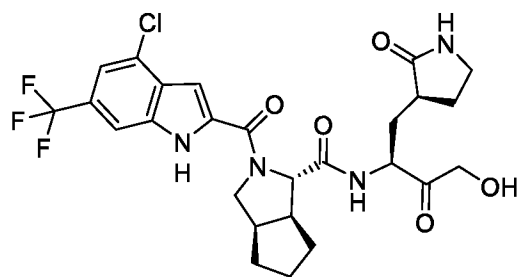
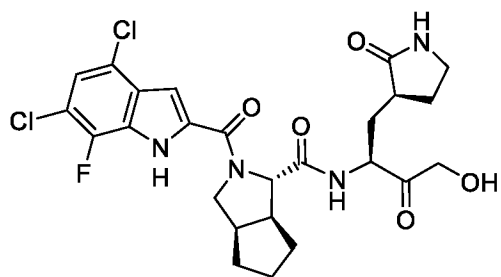
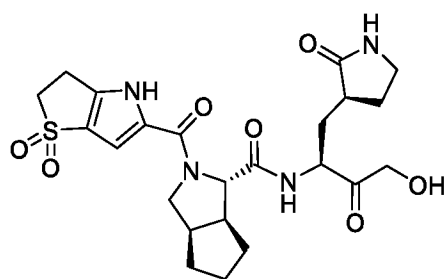
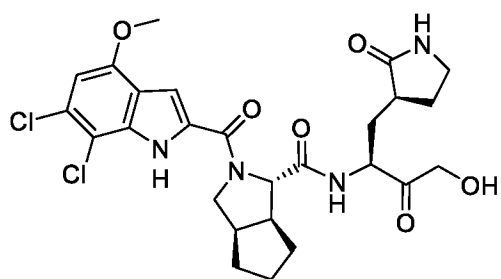


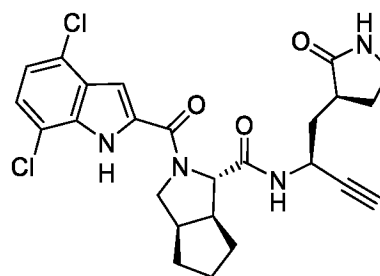
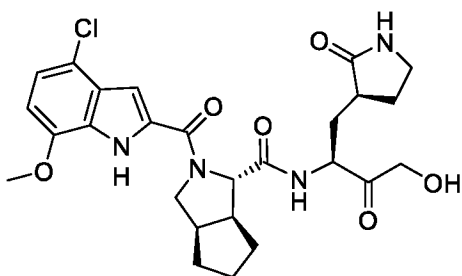
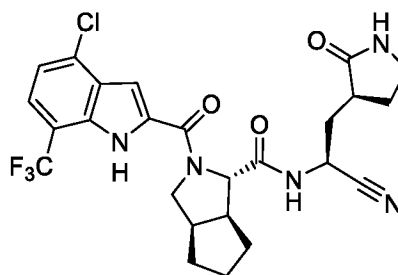
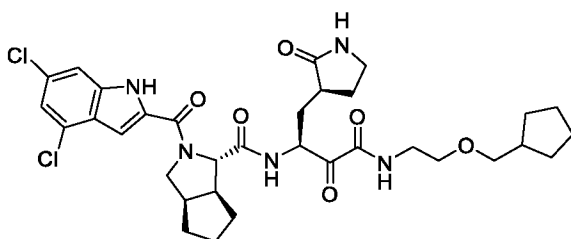
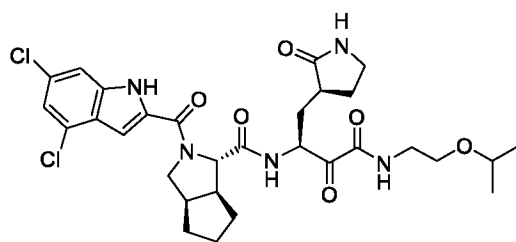
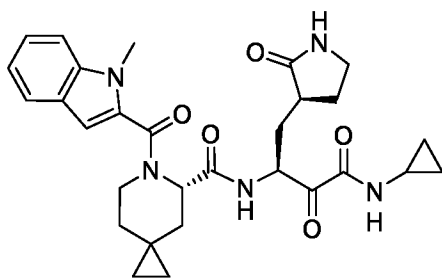
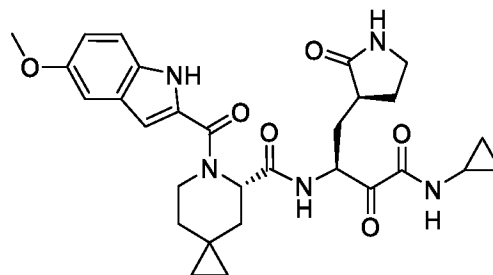
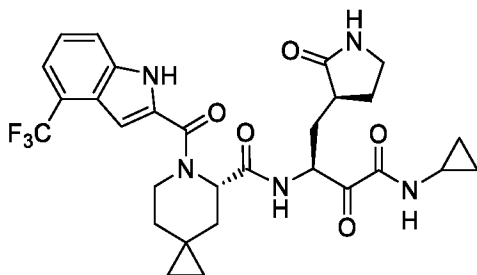
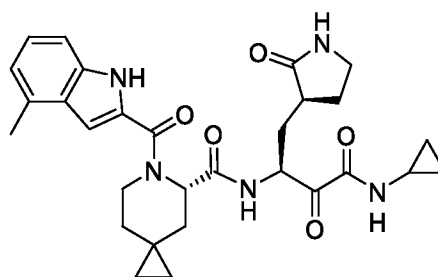
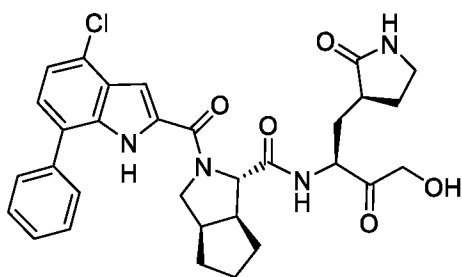


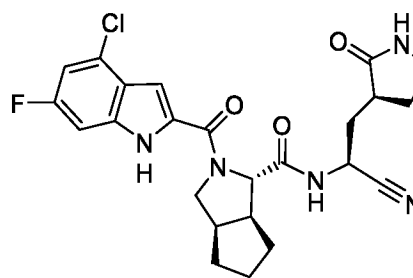
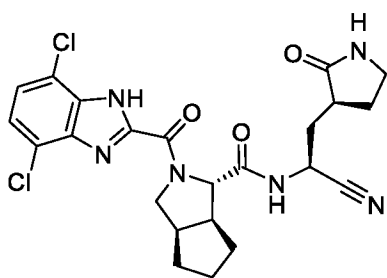
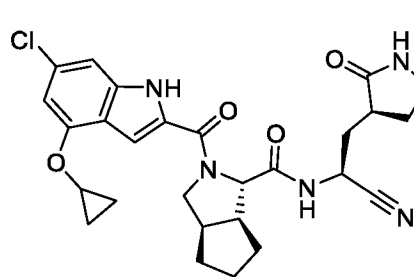
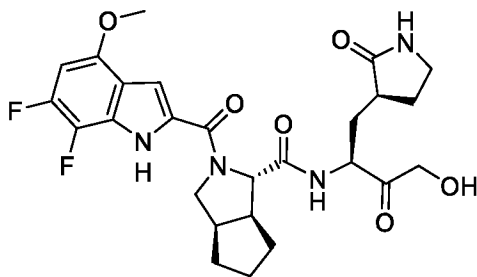
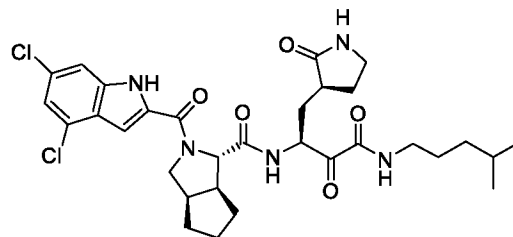
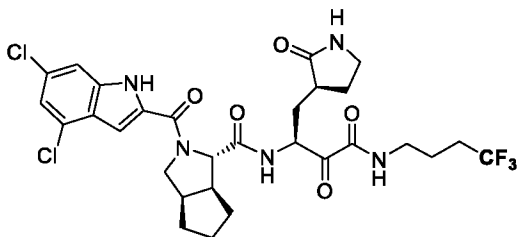
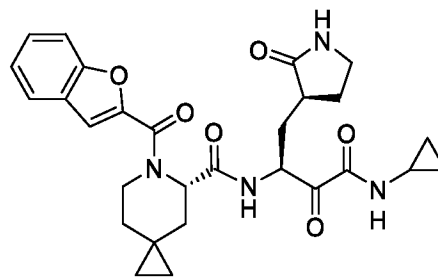
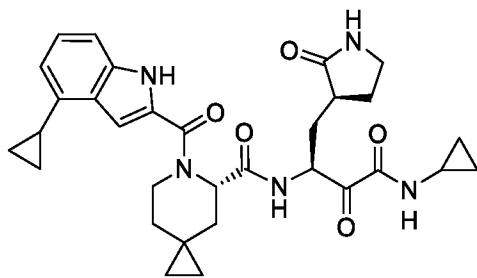
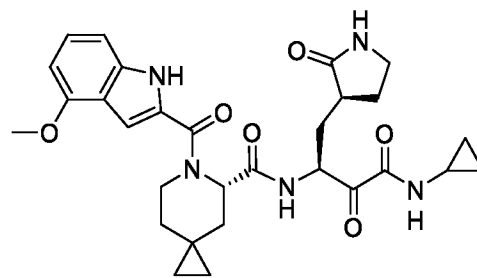
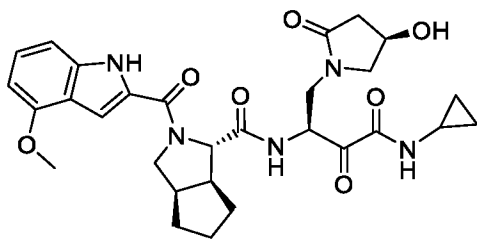


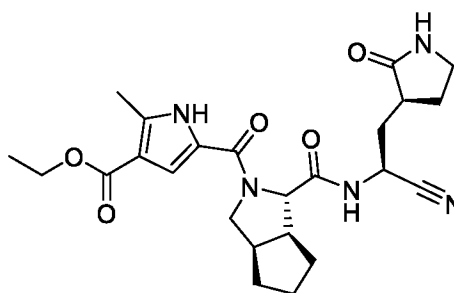
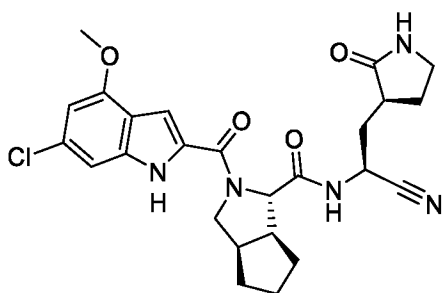
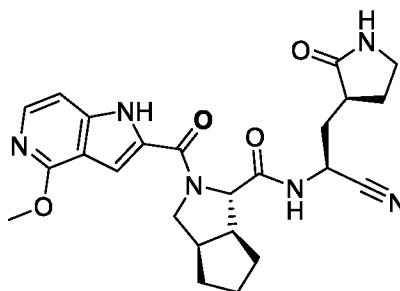
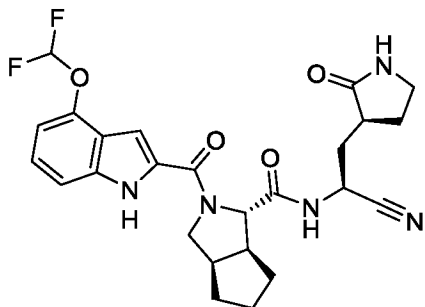
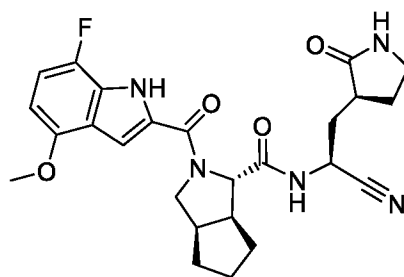
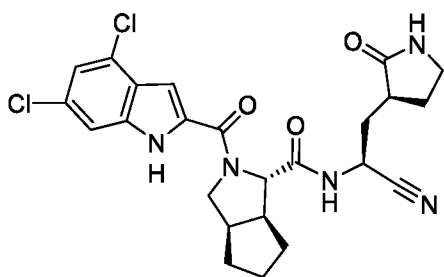












и

или

фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленных.

5 100. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли и эксципиент.

101. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения коронавирусной инфекции.

10 102. Применение по п. 101, дополнительно включающее применение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ACE), антикоагулянта, противовоспалительного средства, блокатора рецепторов ангиотензина (ARB), антистрептолизина О (ASO), плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H₂-помпы, H-проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуказы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимераза, ингибитора протеазы, миРНК, статина, активатора тканевого плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.

15 103. Применение по п. 102, причем дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакинры, азитромицина, балоксавира, барицитиниба, хлорохина фосфата,

колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ -глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, никлозамида, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), нитазоксанида, оксида азота, оселтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира и занамивира.

104. Применение по любому из пп. 101–103, причем коронавирус представляет собой β -коронавирус.

105. Применение по любому из пп. 101–103, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.

106. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения пикорнавирусной инфекции.

107. Применение по п. 106, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.

108. Применение соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли при получении лекарственного средства для лечения норовирусной инфекции.

109. Соединение по любому из пп. 1–98 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении коронавирусной инфекции.

110. Соединение по п. 109, которое используют в комбинации с дополнительными агентами, выбранными из группы, состоящей из ингибитора ACE, антикоагулянта, противовоспалительного средства, ARB, ASO, плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H_2 -помпы, H -проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимеразы, ингибитора протеазы, мПНК, статина, активатора тканевого плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.

111. Соединение по п. 110, в котором дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакири, азитромицина, балоксавира, барицитиниба, хлорохина фосфата, колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ -глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамида, нитазоксанида, оксида азота, оселтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира и занамивира.

112. Соединение по любому из пп. 109–111, причем коронавирус представляет собой β -коронавирус.

113. Соединение по любому из пп. 109–111, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.
- 5 114. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении пикорнавирусной инфекции.
115. Соединение по п. 114, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.
- 10 116. Соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении норовирусной инфекции.
117. Способ лечения коронавирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.
- 15 118. Способ по п. 117, дополнительно включающий введение дополнительного агента, выбранного из группы, состоящей из ингибитора ACE, антикоагулянта, противовоспалительного средства, ARB, ASO, плазмы выздоравливающих от Covid-19, ингибитора проникновения, антагониста H₂-помпы, H-проводящего канала, ингибитора протеазы ВИЧ, ингибитора HMG-CoA редуктазы, иммуноглобулина, иммуносупрессора, иммунотерапевтического агента, ингибитора нейраминидазы, нуклеозидного ингибитора, нуклеозид-аналогового ингибитора, ингибитора полимеразы, ингибитора протеазы, миРНК, статина, активатора тканевого плазминогена, антибиотика, противомикробного средства и вакцины.
- 20 119. Способ по п. 118, причем дополнительный агент выбран из группы, состоящей из аскорбиновой кислоты, анакинры, азитромицина, балоксавира, барицитиниба, хлорохина фосфата, колхицина, кортикостероида, эпопростенола, фамотидина, фавипиравира, IGIV, интерферона, IVIG, ивермектина, γ-глобулина, лопинавира, метилпреднизолона, молнупиравира (МК-4482 или EIDD-2801), никлозамида, нитазоксанида, оксида азота, оселтамивира, перамивира, RANTES, рибавирина, ремдесивира, руксолитиниба, сарилумаба, силтуксимаба, сиролимуса, статина, такролимуса, тоцилизумаба, умифеновира и занамивира.
- 25 120. Способ по любому из пп. 117–119, причем коронавирус представляет собой β-коронавирус.
- 30 121. Способ по любому из пп. 117–119, причем коронавирус представляет собой коронавирус, выбранный из группы, состоящей из CoV 229E, CoV NL63, CoV OC43, CoV HKU1, ближневосточного респираторного синдрома (MERS)-CoV, тяжелого острого респираторного синдрома (SARS)-CoV и SARS-CoV-2.
- 35 122. Способ лечения пикорнавирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.

123. Способ по п. 122, причем пикорнавирусная инфекция представляет собой риновирусную инфекцию.
124. Способ лечения норовирусной инфекции у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли.
125. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем субъект представляет собой человека.
126. Применение, соединение или способ по п. 125, причем возраст субъекта составляет 60 лет или старше.
127. Применение, соединение или способ по п. 125, причем субъект представляет собой примата, не являющегося человеком.
128. Применение, соединение или способ по п. 125, причем субъект представляет собой кошку.
129. Применение, соединение или способ по п. 125, причем субъект представляет собой верблюда.
130. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем коронавирус вызывает один или более симптомов, выбранных из группы, состоящей из кашля, боли в горле, насморка, чихания, головной боли, высокой температуры, одышки, миалгии, боли в животе, усталости, затруднения дыхания, устойчивой боли или сдавливания в груди, сложностей с пробуждением, потери обоняния и вкуса, болей в мышцах и суставах, озноба, тошноты или рвоты, заложенности носа, диареи, кровохаркания, конъюнктивальной гиперемии, образования мокроты, стеснения в груди и/или учащенного сердцебиения.
131. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем коронавирус вызывает осложнение, выбранное из группы, состоящей из синусита, отита среднего уха, пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, диссеминированного внутрисосудистого свертывания, перикардита и почечной недостаточности.
132. Применение по любому из пп. 101–108, соединение по любому из пп. 109–116 или способ по любому из пп. 117–124, причем соединение вводят внутривенно, подкожно, перорально или посредством ингаляции.
133. Применение по п. 103, соединение по п. 110 или способ по п. 119, причем интерферон выбран из группы, состоящей из рекомбинантного интерферона альфа 2b, IFN-α и PEG-IFN-α-2a.
134. Способ ингибирования протеазы коронавируса, включающий приведение клетки, инфицированной коронавирусом, в контакт с эффективным количеством соединения по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемой соли, причем соединение по любому из пп. 1–99 или его фармацевтически приемлемая соль избирательно ингибирует протеазу коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина.

135. Способ по п. 134, в котором соединение формулы (I) избирательно ингибирует протеазу коронавируса по сравнению с протеазой организма-хозяина, выбранной из группы, состоящей из катепсина L, катепсина В, катепсина D, лейкоцитарной эластазы, химотрипсина, трипсина, тромбина, пепсина, каспазы 2, эластазы и кальпаина.
- 5 136. Способ по п. 134 или 135, причем протеаза организма-хозяина выбрана из катепсина L и катепсина В.
137. Способ по любому из пп. 134–136, причем «избирательно» представляет собой «> 2-кратно».