

Цей винахід стосується нових сполук які корисні як інгібітори ВІЛ-протеази та застосування таких сполук як антивірусних агентів для лікування ВІЛ-інфікованих осіб. Цей винахід також стосується способів отримання цих сполук та інтермедіатів що є корисними при їх отриманні.

Синдром набутого імунodefіциту (СНІД) викликає поступове руйнування імунної системи тіла, а також прогресивне погіршення центральної та периферійної нервових систем. Після свого початкового виявлення на початку 1980-х СНІД швидко поширився та зараз досяг епідемічного співвідношення у відносно обмеженому секторі популяції. Інтенсивні дослідження призвели до виявлення відповідального агенту Т-лімфотропічного ретровірусу ІІІ людини (HTLV-III), зараз більш звичайно відомого як вірус імунodefіциту людини або ВІЛ.

ВІЛ є членом класу вірусів, відомих як ретровіруси. Ретровірусний геном складається з РНК, яка перетворюється у ДНК зворотною транскрипцією. Ця ретровірусна ДНК далі стабільно інтегрується у хромосому клітини-хазяїна та, застосовуючи реплікативні механізми клітин-хазяїна продукує нові ретровірусні частинки та передає інфекцію до інших клітин. ВІЛ, як виявлено, має конкретну спорідненість до клітин Т-4-лімфоцитів людини, які грають життєво важливу роль у імунній системі організму. ВІЛ-інфекція цих білих клітин крові різко зменшує популяцію цих білих клітин. В кінцевому рахунку імунна система стає неоперативною та неефективною проти різних опортуністичних хвороб, як-то, серед іншого, пневмоцистна пневмонія, саркома Капоші, та рак лімфатичної системи.

Хоча точний механізм утворення та діяльності вірусу ВІЛ не є зрозумілим, ідентифікація вірусу призвела до деякого прогресу у боротьбі з хворобою. Наприклад, ліки азидотимідин (AZT) виявлені як ефективні для інгібування зворотної транскрипції ретровірусного геному вірусу ВІЛ, даючи тим можливість боротьби, хоча і не виліковування, для пацієнтів, уражених СНІД. Пошук ліків що можуть виліковувати або щонайменше забезпечувати поліпшення способів боротьби зі смертельним вірусом ВІЛ продовжується.

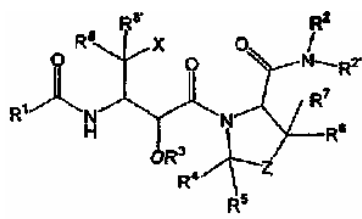
Ретровірусна реплікація звичайно характеризується пост-трансляційним процесингом полі протеїнів. Цей процесинг супроводжується кодованим вірусом ВІЛ-протеазним ферментом. Це дає повністю розвинені поліпептиди, що далі сприятимуть утворенню та функціонуванню інфекційного вірусу. Якщо цей молекулярний процесинг є пригнічується, то нормальне продукування ВІЛ є обмеженим. Тому, інгібітори ВІЛ-протеази можуть функціонувати як агенти проти вірусу ВІЛ.

ВІЛ-протеаза є одним з трансльованих продуктів гену структурного білку ВІЛ pol. Ця ретровірусна протеаза зокрема розщеплює інші структурні поліпептиди на дискретних ділянках для вивільнення цих знову активованих структурних білків та ферментів, таким чином призводячи до дієздатності віріонної реплікації. Як таке, інгібування ВІЛ-протеази ефективними сполуками може попереджати провірусну інтеграцію інфікованих Т-лімфоцитів протягом ранньої фази циклу розвитку ВІЛ-1, а також інгібувати вірусний протеолітичний процесинг протягом його пізньої стадії. Крім того, інгібітори протеази можуть мати переваги як більш підхожі, довше діючими у вірусі, та менш токсичними, ніж зараз доступні ліки, можливо внаслідок їх специфічності стосовно ретровірусної протеази.

Споріднені інгібітори ВІЛ-протеази описано, наприклад, у патенті США №5962640, патенті США №5932550, патенті Австралії №705193, патентній заявці Канади №2179935, Європейській патентній заявці №0751145 та патентній заявці Японії №100867489. Інші споріднені інгібітори ВІЛ-протеази описано [K. Yoshimura, et al., Proct Nad. Acad Sci. USA, 96, 8675-8680 (1999) та T. Mimoto, et al, J. Med.Chem., 42, 1789-1802(1999)].

Існуюче лікування ВІЛ-інфікованих осіб сполуками, що інгібують ВІЛ-протеазу, призвело до розвитку мутантних вірусів, що мають протеази, що є резистентними до інгібіторної дії цих сполук. Отже, для того, щоб бути ефективними, нові інгібітори ВІЛ-протеази повинні бути ефективними не тільки проти природних штамів ВІЛ, але повинні також виявляти ефективність проти нових мутантних штамів, що з'явилися і є резистентними до комерційно придбаних підхожих інгібіторів протеази. Відповідно, необхідна розробка нових інгібіторів, націлених на ВІЛ-протеазу у природних та мутантних штамів ВІЛ.

Винахід стосується сполук, корисних при інгібуванні активності ВІЛ-протеази, формули I:

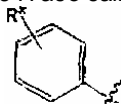


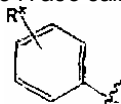
де:

R<sup>1</sup> представляє 5- або 6-членну моно-циклічну карбоциклічну або гетероциклічну групу, де вказана карбоциклічна або гетероциклічна група є насиченою, частково ненасиченою або повністю ненасиченою та є незаміщеною або заміщеною одним або більше придатними замісниками;

R<sup>2</sup> представляє заміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкеніл, заміщений або незаміщений алкініл, заміщений феніл, заміщений фенілалкіл, заміщений або незаміщений фенілалкеніл або заміщений або незаміщений фенілалкініл,

R<sup>2'</sup> представляє H або заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл;



X представляє , де R<sub>x</sub> представляє H або один або більше придатних замісників

Z представляє S, O, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> або CFH;

R представляє H або заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкіл

R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та R<sup>7</sup> незалежно вибрані з групи: H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл; а

R<sup>8</sup> та R<sup>B</sup> незалежно вибрані з групи: H галоген C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>аліфатична група або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>галогензаміщена

аліфатична група;


де будь-який з вказаних заміщених алкілу, алкенілу або алкінілу заміщено одним або більше придатними замісниками

за умови, що вказані 5- або 6-членні моно-циклічні гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил містять щонайменше два гетеро атоми, коли  $R^2$  представляє заміщений феніл, заміщений феніалкіл, заміщений або незаміщений феніалкеніл або заміщений або незаміщений феніалкініл; або

за умови, що вказані алкільна, алкенільна або алкінільна частини з вказаних заміщених феніалкілу, феніалкенілу або феніалкінілу, заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген або кето; або

за умови, що вказані заміщені феніл або фенільна частина з вказаних заміщених феніалкілу, феніалкенілу або феніалкінілу заміщено одним або більше придатними замісниками, що не є галогеном або метилом.

Представлений винахід стосується сполук нижченаведеної формули I та їх проліків, фармацевтично активних метаболітів та фармацевтично прийнятних солей та сольватів, що інгібують протеазу, кодовану вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) типу 1 (ВІЛ-1) або типу 2 (ВІЛ-2), а також їх мутантними штамами. Ці сполуки є корисними при лікуванні інфекції ВІЛ та лікуванні синдрому набутого імунодефіциту (СНІД). Сполуки, їх фармацевтично прийнятні солі, та фармацевтичні композиції представленого винаходу можна використовувати поодиночі або у комбінації з іншими антивірусними засобами, імуномодуляторами, антибіотиками або вакцинами. Сполуки представленого винаходу можна також перетворити у проліки, дериватизацією звичайними способами. Розкриті способи лікування СНІД, способи лікування ВІЛ-інфекції та способи інгібування ВІЛ-протеази.

Згідно з використовуваною у рівні техніки домовленістю  використовують тут у структурних формулах для позначення зв'язку, що є точкою приєднання групи або замісника до серцевинної або каркасної структури.

Як це використано тут, термін "аліфатичний" репрезентує насичений або ненасичений вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом що містить від 1 до 10 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Термін "аліфатичний" охоплює алкіл, алкеніл та алкінілі.

Як це використано тут, термін "алкіл" репрезентує насичений або ненасичений вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Типові алкільні замісники включають, але без обмеження, метил (Me), етил (Et), пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, трет-бутіл, тощо. Термін "нижчий алкіл" стосується алкілу, що містить від 1 до 6 атомів карбону.

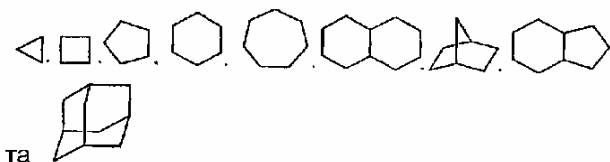
Термін "алкеніл" репрезентує насичений або ненасичений вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон, і має 2-10 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Типові алкенільні замісники включають, але без обмеження, етеніл, пропеніл, бутеніл, аліл, пентеніл тощо

Термін "алкініл" репрезентує насичений або ненасичений вуглеводень з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить один або більше потрійних зв'язків карбон-карбон, і має 2-10 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Алюнільна частина може також мати один або більше подвійних зв'язків карбон-карбон. Типові алкінільні замісники включають, але без обмеження етиніл, бутиніл, пропініл (пропарпл) ізопропініл, пентиніл, гексиніл тощо.

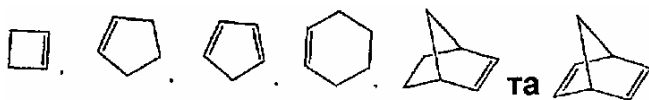
Термін "карбоциклічний" репрезентує насичену, частково насичену або повністю ненасичену (ароматичну) циклічну вуглеводневу групу, що містить від 3 до 14 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, що описані тут нижче. Термін "карбоциклічний" охоплює моно-, ди- та три-циклічні насичені, частково насичені або повністю ненасичені вуглеводневі групи наприклад, циклоалкіл, циклоалкеніл та арили. Термін "карбоциклічний" також охоплює ди- та три-циклічні вуглеводневі групи, які містять будь-які комбінації кільцевих частин, що є насиченими, частково насиченими або повністю ненасиченими (ароматичними). Частково насичені карбоцикли включають наприклад, дигідро-арени (наприклад, інданіл) або тетрагідро-арени (наприклад, тетрагідронафталін), де будь-яке одне або більше з місць насичення можуть існувати у будь-якій кільцевій частині карбоциклу.

На додаток зрозуміло, що зв'язування між будь-якою ди- або три-циклічною карбоциклічною групою та будь-яким іншим замісником або змінною складовою групою може бути на будь-якій придатній позиції карбоциклу. Термін "карбоциклічно-аліфатична" група охоплює аліфатичні групи, що мають карбоциклічний замісник (наприклад фенілметил-(бензил), фенілетил-, циклопропілметил-, тощо) де їх карбоциклічна частина та аліфатична частина можуть бути незалежно заміщеними одним або більше придатними замісниками

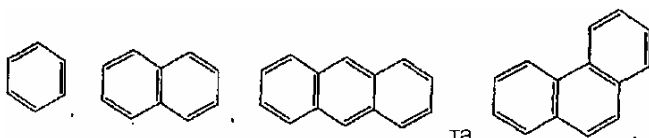
"Циклоалкіл" репрезентує групу що містить неароматичні моноциклічні, дициклічні або трициклічні вуглеводні що містять від 3 до 14 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Типові циклоалкіли включають моноциклічні кільця, що мають 3-8 атомів карбону, як-то циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил тощо. Ілюстративні приклади циклоалкілів включають такі:



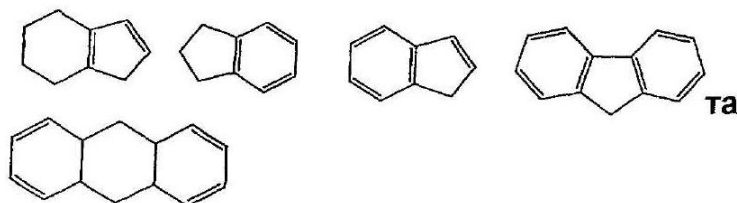
"Циклоалкеніл" репрезентує групу, що містить неароматичні моноциклічні, дициклічні, або трициклічні вуглеводні, що містять від 4 до 14 атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче та містити щонайменше один подвійний зв'язок карбон-карбон. Типові моноциклічні циклоалкеніли включають групи, що мають 4-8, переважно 5-6 атомів карбону, як-то циклопентеніл, циклопентадієніл, циклогексеніл, циклогептеніл тощо. Ілюстративні приклади циклоалкенілів включають такі:



"Арил" репрезентує групу, що містить ароматичний, моновалентний моноциклічний, дициклічний, або трициклічний радикал, що містить від 6 до 18 кільцевих атомів карбону, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Ілюстративні приклади арилів включають такі:

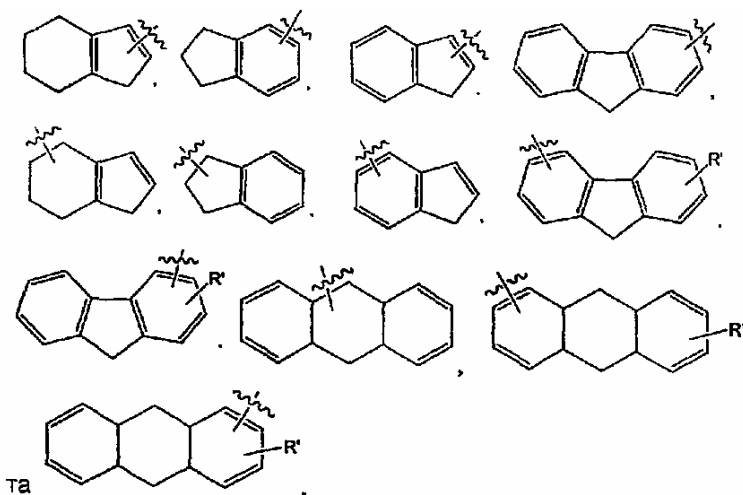


Термін "карбоциклічний" також охоплює змішані ди- та три-циклічні циклоалкіли/циклоалкеніли/арили, які можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Ілюстративні приклади таких змішаних ди- та трициклічних груп включають такі:



Зрозуміло, що зв'язування або заміщення будь-якої ди-циклічної або три-циклічної карбоциклічної або гетероциклічної групи, описаної тут, може бути у будь-якій придатній позиції на будь-якому кільці.

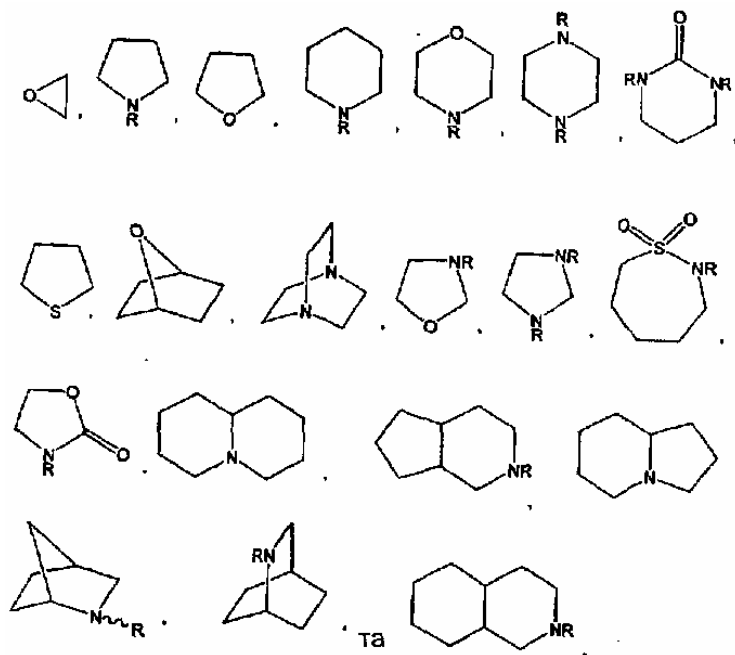
Ілюстративні приклади такого зв'язування у змішаних ди- та три-циклічних карбоциклічних групах включають такі:



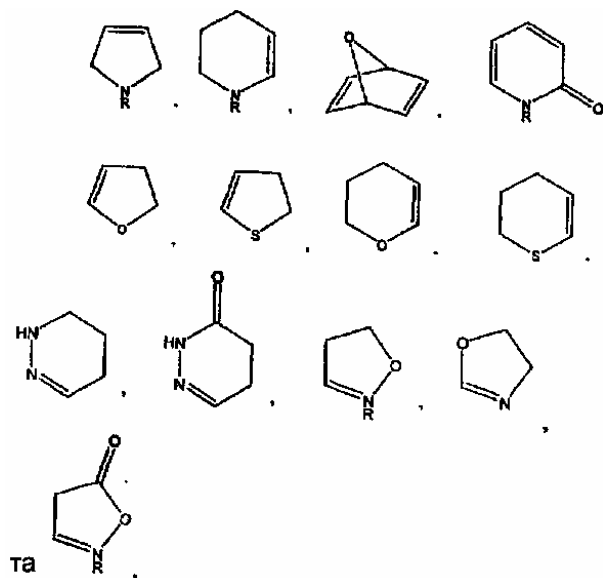
де  $R^1$  представляє будь-який придатний замісник.

Термін "гетероциклічний" репрезентує насичену, частково насичену, або повністю ненасичену (ароматичну) циклічну групу, що містить від 3 до 18 кільцевих атомів і включає від 1 до 5 гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру та може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше замісниками, що описані тут нижче. Термін "гетероциклічний" охоплює моно-, ди- та три-циклічні насичені, частково насичені, або повністю ненасичені гетероатоми-вмісні циклічні групи; наприклад, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл та гетероарил. Термін "гетероциклічний" також охоплює ди- та три-циклічні групи, які містять будь-яку комбінацію кільцевих частин, що є насиченими, частково насиченими, або повністю ненасиченими (ароматичними). Частково насичені гетероцикли включають, наприклад, дигідрогетероарени (наприклад, дигідроіндол) або тетрагідро-гетероарени (наприклад, тетрагідрохінолін), де будь-яке одне або більше місць насичення можуть існувати у будь-якій кільцевій частині гетероциклу. На додаток, зрозуміло, що зв'язування між будь-якою ди- або три-циклічною гетероциклічною групою та будь-яким іншим замісником або змінною складовою може відбуватися у будь-якій придатній позиції гетероциклу

"Гетероциклоалкіл" репрезентує групу, що містить насичений моновалентний моноциклічний, дициклічний, або трициклічний радикал, що містить 3-18 кільцевих атомів і включає 1-5 гетероатомів, вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру, та може бути незаміщеною або заміщеною одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Ілюстративні приклади гетероциклоалкілів включають, але без обмеження, азетидиніл, піролідил, піперидил, піперазиніл, морфолініл, тетрагідро-2H-1,4-тіазиніл, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, 1,3-діоксоланіл, 1,3-діоксаніл, 1,4-діоксаніл, 1,3-оксатіоланіл, 1,3-оксатіаніл, 1,3-дитіаніл, азадицикло[3,2,1]октил, азадицикло[3,3,1]ноніл, азадицикло[4,3,0]ноніл, оксадицикло[2,2,1]гептил, 1,5,9-триазадициклододецил, тощо. Ілюстративні приклади гетероциклоалкілі включають такі:

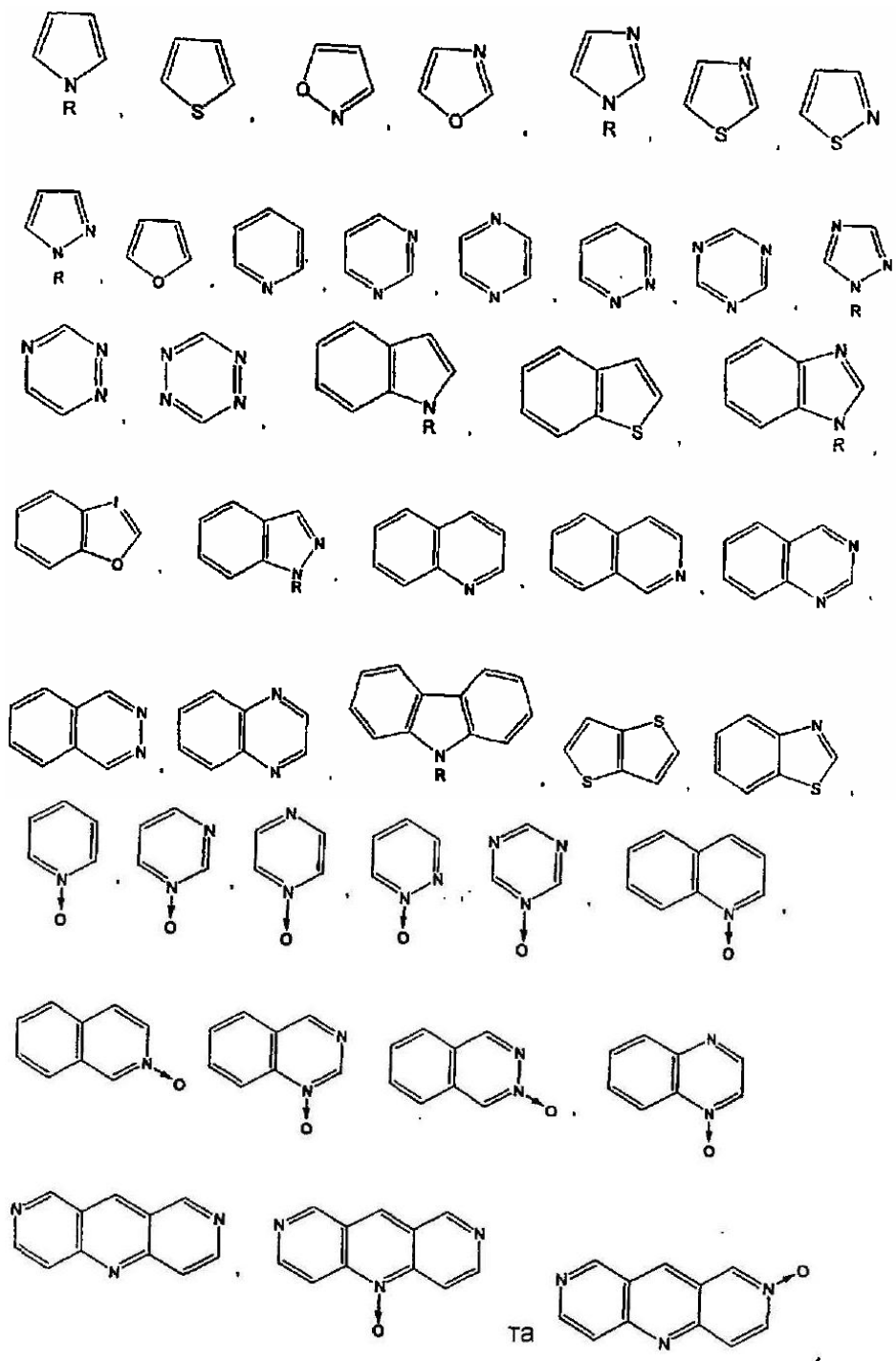


Термін "гетероциклоалкеніл" репрезентує неароматичний, моновалентний моноциклічний, дициклічний, або трициклічний радикал, що містить 4-18 кільцевих атомів і може включати від 1 до 5 гетероатомів вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру та може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше придатними замісниками, що описані нижче, і містить щонайменше один подвійний зв'язок карбон-карбон або один подвійний зв'язок карбон-гетероатом. Типові моноциклічні гетероциклоалкенілі включають групи, що мають 4-8, переважно 5-6 кільцевих атомів. Ілюстративні приклади гетероциклоалкенілів включають, але без обмеження, дигідрофурил, дигідропіраніл, ізоксазолініл, дигідропіридил, тетрагідропіридил, тощо. Ілюстративні приклади гетероциклоалкенілів включають такі:



де R представляє H, алкіл, гідроксил або репрезентує сполуку формули I.

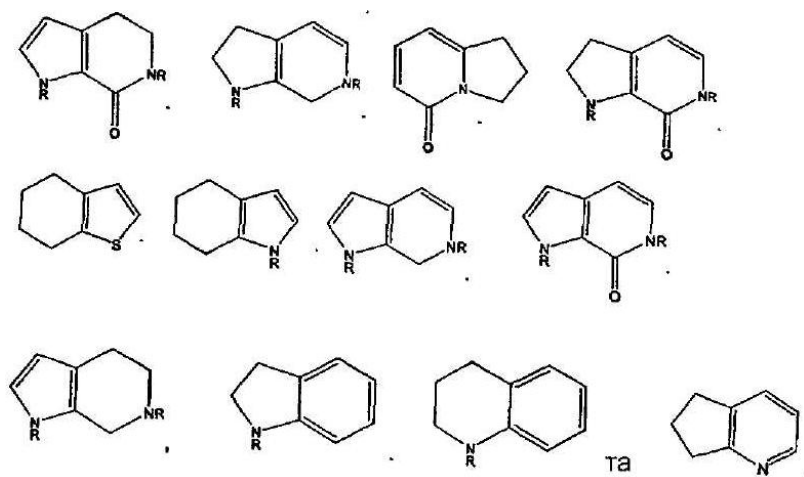
"Гетероарил" репрезентує групу, що містить ароматичний моновалентний моноциклічний, дициклічний, або трициклічний радикал, що містить 5-18 кільцевих атомів, включаючи від 1 до 5 гетероатомів вибраних з нітрогену, кисню та сульфуру та може бути незаміщеним або заміщеним одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Як це використано тут, термін "гетероарил" також охоплює N-оксидне похідне (або N-оксидні похідні, якщо гетероарил містить більше одного нітрогену так, що може бути утворено більше одного N-оксидного похідного) нітрогену-вмісних гетероарилів, описаних тут. Ілюстративні приклади гетероарилів включають, але без обмеження, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, фурил, ізотіазоліл, фуразаніл, ізоксазоліл, тіазоліл, піридил, піразиніл, примідиніл, піридазиніл, триазиніл, бензо[b]тієніл, нафто[2,3-b]тіантрєніл, ізобензофураніл, хроменіл, ксантеніл, феноксатієніл, індолізиніл, ізоіндоліл, індоліл, індазоліл, пуриніл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, нафтиридиніл, хіноксіалініл, хінзолініл, бензотіазоліл, бензімідазоліл, тетрагідрохінолініл, цинолініл, птеридиніл, карбазоліл, бета-карболініл, фенантридиніл, акридиніл, піримідиніл, фенантролініл, феназиніл, ізотіазоліл, фенотіазиніл, та феноксазиніл. Ілюстративні приклади N-оксидних похідних гетероарилу включають, але без обмеження, піридил-N-оксид, піразиніл-N-оксид, піримідиніл-N-оксид, піридазиніл-N-оксид, триазиніл-N-оксид, ізохіноліл-N-оксид, та хіноліл-N-оксид. Наступні приклади гетероарилів включають такі угруповання:



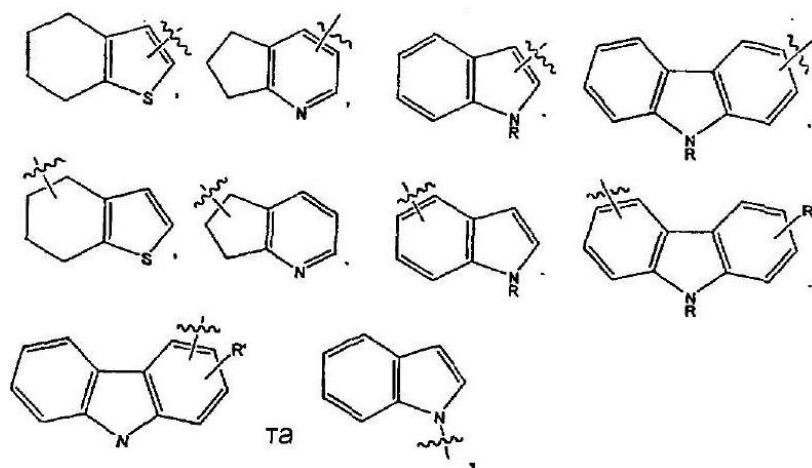
де R представляє H, алкіл, гідроксил або репрезентує сполуку формули I.

Термін "гетероциклічний" також охоплює ди- та три-циклічні гетероциклоалкіли/гетероциклоалкеніли/гетероарили, які можуть бути незаміщеними або заміщеними

одним або більше придатними замісниками, що описані нижче. Ілюстративні приклади таких змішаних ди- та три-циклічних гетероциклічних груп включають такі:



Ілюстративні приклади такого зв'язування у змішаних ди- та три-циклічних гетероциклічних групах включають такі:



де R' представляє будь-який придатний замісник.

У сполуках цього винаходу, алкіли, алкеніли та алкініли можуть бути заміщеними, як варіант, одним або більше придатними замісниками, незалежно вибраними з групи: феніл, нітро, аміно, ціано, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, циклоалкілалкокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкілокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкілокси, гетероарилокси, алкіл карбоніл, алкенілкарбоніл, алкінілкарбоніл, алкілоксикарбоніл, алкенілоксикарбоніл, алкінілоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, алкенілкарбонілокси, алкінілкарбонілокси, арилкарбоніл, арилкарбонілокси, арилоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, циклоалкілкарбонілокси, циклоалкілоксикарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилкарбонілокси, гетероарилоксикарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбонілокси, гетероциклоалкілоксикарбоніл, карбоксил, карбамоїл, форміл, кето (оксо), тіокето, сульфо, алкіламіно, алкеніламіно, алкініламіно, циклоалкіламіно, циклоалкеніламіно, ариламіно, гетероциклоалкіламіно, гетероциклоалкеніламіно, гетероариламіно, діалкіламіно, алкіламінокарбоніл, алкеніламінокарбоніл, алкініламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, циклоалкеніламіно, ариламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, гетероциклоалкенілкарбоніл, гетероариламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкілам і ноті окарбоніл, циклоалкіламінотіокарбоніл, ариламініотіокарбоніл, гетероциклоалкіламініотіокарбоніл, гетероариламініотіокарбоніл, діалкіламініотіокарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілсульфеніл, арилсульфеніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, алкілтіокарбоніламіно, циклоалкілтіокарбоніламіно, арилтіокарбоніламіно, гетероциклоалкілтіокарбоніламіно, гетероарилтіокарбоніламіно, алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо, арилтіо та гетероарилтіо, де будь-які алкільні, алкенільні, алкінільні, арильні, циклоалкільні, циклоалкенільні, гетероциклоалкільні, гетероциклоалкенільні, гетероарильні частини, представлені у вищенаведених замісниках, можуть бути самі заміщеними. Алкільні, алкенільні, алкінільні, циклоалкільні, циклоалкенільні, гетероциклоалкільні, гетероциклоалкенільні, арильні, та гетероарильні частини будь-яких вищенаведених замісників можуть бути заміщеними, як варіант одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл (крім алкілу), галоген алкіл, арил, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо або арилтіо.

У сполуках цього винаходу заміщені карбоциклічні або гетероциклічні групи можуть бути заміщеними, як варіант, одним або більше придатними замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галоген алкіл,

алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил, нітроаміно, ціано, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, алкілендіокси, арилокси, циклоалкілокси, циклоалкілалюокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкілокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкілокси, гетероарилокси, алкілкарбоніл, алкілоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, арилкарбоніл, арилкарбонілокси, арилоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, циклоалкіл, карбонілокси, циклоалкілоксикарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилкарбонілокси, гетероарилоксикарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбонілокси, гетероциклоалкілоксикарбоніл, карбоксил, карбамоїл, форміл, кето (оксо), тіокето, сульфо, алкіламіно, циклоалкіламіно, ариламіно, гетероциклоалкіламіно, гетероариламіно, діалкіламіно, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, гетероариламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламініотюкарбоніл, циклоалкіламініотюкарбоніл, ариламініотюкарбоніл, гетероциклоалкіламініотюкарбоніл, гетероариламініотюкарбоніл, діалкіламініотюкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілсульфеніл, арилсульфеніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкіл, карбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніл, аміно, алкілтіокарбоніламіно, циклоалкілтіокарбоніламіно, арилтіокарбоніламіно, гетероциклоалкілтіокарбоніламіно, гетероарилтіокарбоніламіно, алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо, арилтіо та гетероарилтіо, де будь-які алкільні алкіленові і арильні, циклоалкільні, циклоалкенільні, гетероциклоалкільні, гетероциклоалкенільні, гетероарильні частини представлені у вищенаведених замісниках, можуть бути самі заміщеними. Переважні "придатні замісники" включають алкіл алкені, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, галоген, гідроксил, алкокси, алкілендіокси, арилокси, циклоалкокси, гетероарилокси, алкілтіо, галогеналкілтіо та карбоксил. Алкільні, алкіленові, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, арильні та гетероарильні частини будь-яких вищенаведених замісників можуть бути заміщеними як варіант одним або більше замісниками незалежно вибраними з груп: алкіл, галогеналкіл, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо або арилтіо.

Наприклад у сполуках цього винаходу заміщені феніл або фенільна частина  $R^2$  можуть включати щонайменше один замісник (не галоген або метил) вибраний з групи галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкоксіалкіл, алкілкарбоніалкіл, галогеналкоксіалкіл, арилоксіалкіл, алкілтіоалкіл, галогеналкілтіоалкіл, арилтіоалкіл, ціаноалкіл, аміноалкіл, алкіламіноалкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил, нітро, аміно, ціано, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, алкілендіокси, арилокси, циклоалкілокси, циклоалкілалкілокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкілокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкілокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкілокси, гетероарилокси, алкілкарбоніл, алкілокси, карбоніл, алкілкарбонілокси, арилкарбоніл, арилкарбонілокси, арилоксикарбоніл, циклоалкілкарбоніл, циклоалкілкарбонілокси, циклоалкілоксикарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилкарбонілокси, гетероарилоксикарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбонілокси, гетероциклоалкілоксикарбоніл, карбоксил, карбамоїл, форміл, кето (оксо), тіокето, сульфо, алкіламіно, циклоалкіламіно, ариламіно, гетероциклоалкіламіно, гетероариламіно, діалкіламіно, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, гетероариламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламініотюкарбоніл, циклоалкіламініотюкарбоніл, ариламініотюкарбоніл, гетероциклоалкіламініотюкарбоніл, гетероариламініотюкарбоніл, діалкіламініотюкарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілсульфеніл, арилсульфеніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, алкілтіокарбоніламіно, циклоалкілтіокарбоніламіно, арилтіокарбоніламіно, гетероциклоалкілтіокарбоніламіно, гетероарилтіокарбоніламіно, алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо, арилтіо та гетероарилтіо, де будь-як алкільні, алкіленові, арильні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, гетероарильні частини, представлені у вищенаведених замісниках можуть бути самі заміщеними. Переважні "придатні замісники" включають алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, галоген, гідроксил, алкокси, алкілендіокси, арилокси, циклоалкокси, гетероарилокси, алкілтіо, галогеналкілтіо та карбоксил. Алкільні, алкіленові, арильні, циклоалкільні, гетероциклоалкільні, гетероарильні частини будь-якого з вищенаведених замісників можуть бути заміщеними, як варіант, одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо або арилтіо.

Якщо замісники самі не сумісні зі способами синтезу цього винаходу, замісник може бути захищеним придатною захисною групою, що є стабільною в умовах використовуваної у цих способах реакції. Захисну групу можна видалити у придатний час у послідовності реакцій способу для забезпечення потрібного інтермедіату або цільової сполуки. Придатні захисні групи та способи для захисту та зняття захисту відмінних замісників, використовуючи такі придатні захисні групи, добре відомі фахівцям; приклади можна знайти у [T. Greene та P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3<sup>rd</sup> ed.), John Wiley & Sons, NY (1999)], що уведено тут посиланням у його повноті. У деяких випадках замісник може бути специфічно вибраним як реакційноздатний в умовах використовуваної у способах цього винаходу реакції. У цих випадках умови реакції перетворюють вибраний замісник в інший замісник, що є корисним у інтермедіаті у способах цього винаходу або є потрібним замісником у цільовій сполуці.

У сполуках цього винаходу,  $R^2$  та  $R^2$ , незалежно або узяті разом, можуть бути придатною нітроген-захисною групою. Як показано вище, нітроген-захисні групи добре відомі у рівні техніки та можна використовувати будь-яку нітроген-захисну групу, що є корисною у способах отримання сполуки цього винаходу або може бути корисною у сполуках інгібітору ВІЛ-протеази цього винаходу. Типові нітроген-захисні групи включають алкіл, заміщений алкіл, карбамат, сечовин, амід, імід, енамін, сульфеніл, сульфоніл, нітро, нітрозо, оксид, фосфеніл, фосфорил, силіл, металорганічні групи, та групи боронової кислоти та боронової кислоти. Приклади кожної з цих груп, способи захисту нітрогенового угруповання,

використовуючи ці групи, та способи видалення цих груп з нітрогенового угруповання розкриті у Т. Greene та Р. Wuts, вище. Переважно коли  $R^2$  та/або  $R^2$  незалежно представляють придатні нітроген-захисні групи, придатні замісники  $R^2$  та  $R^2$  включають, але без обмеження карбаматні захисні групи, як-то алкілоксикарбоніл (наприклад, Boc: трет-бутилоксикарбоніл) та арилоксикарбоніл (наприклад, Cbz: бензилоксикарбоніл або FMOC: флуорен-9-метилюксикарбоніл), алкілоксикарбоніли (наприклад, метилоксикарбоніл), алкіл або арилкарбоніл, заміщений алкіл особливо арилалкіл (наприклад, тритил (трифенілметил), бензил та заміщений бензил), тощо. Коли  $R^2$  та  $R^2$ , узяті разом, є придатною нітроген-захисною групою, придатні замісники  $R^2/R^2$  включають фталімідо та стабаз (1,2-біс(діалкілсиліл)етилени).

Терміни "галоген" репрезентують хлор, флуор, бром або йод. "Гетероцикл" означає гетероарил або гетероциклоалкіл. "Ацил" означає радикал  $-C(O)-R$  де R представляє заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил. "Ацилокси" означає радикал  $-OC(O)-R$ , де R представляє заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил. "Тіоацил" означає радикал  $-C(S)-R$ , де R представляє заміщений або незаміщений алкіл, циклоалкіл, арил, гетероциклоалкіл або гетероарил. "Сульфоніл" означає дирадикал  $-SO_2-$ . "Сульфеніл" означає дирадикал  $-SO-$ . "Сульфо" означає радикал  $-SO_2H$ . "Гідрокси" означає радикал  $-OH$ . "Амін" або "аміно" означає радикал  $-NH_2$ . "Алкіламіно" означає радикал  $-NHR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. "Діалкіламіно" означає радикал  $-NR_aR_b$ , де  $R_a$  та  $R_b$ , кожний, незалежно представляють алкіл, та означає гетероциклоалкіл, де  $R_a$  та  $R_b$ , узяті разом утворюють гетероциклічне кільце, що включає аміновий нітроген. "Алкокси" означає радикал  $-OR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. Типові алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси, тощо. "Нижчі алкокси" групи мають алкілну частину, що має від 1 до 4 атомів карбону. "Алкоксикарбоніл" означає радикал  $-C(O)OR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. "Алкілсульфоніл" означає радикал  $-SO_2R_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. "Алкілендіокси" означає дивалентний радикал  $-OR_aO-$ , який зв'язаний з сусідніми атомами (наприклад, сусідніми атомами на фенільному або нафтильному кільці), де  $R_a$  представляє нижчий алкіл. "Алкіламінокарбоніл" означає радикал  $-C(O)NHR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. "Діалкіламінокарбоніл" означає радикал  $-C(O)NR_aR_b$ , де  $R_a$  та  $R_b$ , кожний незалежно представляють алкіл. "Меркапто" означає радикал  $-SH$ . "Алкілтіо" означає радикал  $-SR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл. "Карбокси" означає радикал  $-C(O)OH$ . "Кето" або "оксо" означає дирадикал  $=O$ . "Тіокето" означає дирадикал  $=S$ . "Карбамоїл" означає радикал  $-C(O)NH_2$ . "Циклоалкілалкіл" означає радикал -алкіл-циклоалкіл, де алкіл та циклоалкіл визначені вище та представлені зв'язувальною компоновкою, представленою у групах  $-CH_2$ -циклогексан або  $-CH_2$ -циклогексен. "Арилалкіл" означає радикал -алкіларил, де алкіл та арил визначені як вище, та представлені зв'язувальною компоновкою, представленою у бензилі. "Амінокарбонілалкіл" означає радикал -алкіл $C(O)NH_2$  та представлений зв'язувальною компоновкою, представленою у групі  $-CH_2CH_2C(O)NH_2$ . "Алкіламінокарбонілалкіл" означає радикал -алкіл $C(O)NHR_a$ , де  $R_a$  представляє алкіл, та представлений зв'язувальною компоновкою, представленою у групі  $-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$ . "Алкілкарбоніламіноалкіл" означає радикал -алкіл $NHC(O)$ -алкіл та представлений зв'язувальною компоновкою представленою у групі  $-CH_2NHC(O)CH_3$ . "Діалкіламінокарбонілалкіл" представляє радикал -алкіл $C(O)NR_aR_b$ , де  $R_a$  та  $R_b$ , кожний, незалежно представляють алкіл. "Арилокси" означає радикал  $-OR_c$ , де  $R_c$  представляє арил. "Гетероарилокси" означає радикал  $-OR_d$ , де  $R_d$  представляє гетероарил. "Арилтіо" означає радикал  $-SR_c$ , де  $R_c$  представляє арил. "Гетероарилтіо" означає радикал  $-SR_d$ , де  $R_d$  представляє гетероарил.

Якщо сполука винаходу є основою, потрібну сіль можна отримувати будь-яким придатним способом, відомим в рівні техніки, включаючи обробку вільної основи неорганічною кислотою, як-то гідрохлоридна кислота, гідробромідна кислота, сульфатна кислота, нітратна кислота, фосфатна кислота, тощо, або з органічною кислотою, як-то оцтова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, мигдальна кислота, фумарова кислота, малінова кислота, пірувінна кислота, щавлева кислота, гліколева кислота, саліцилова кислота, піранозидильна кислота, як-то глюкуронова кислота або галактуронова кислота альфа-гідроксикислот, як-то лимонна кислота або винна кислота, амінокислот, як-то аспарагінова кислота або глутамінова кислота, ароматична кислота, як-то бензойна кислота або корична кислота, сульфонова кислота, як-то п-толуолсульфонова кислота або етансульфонова кислота, або подібне.

Якщо сполука винаходу є кислотою, потрібну сіль можна отримувати будь-яким придатним способом, відомим у рівні техніки, включаючи обробку вільної кислоти неорганічною або органічною основою, як-то амін (первинний, вторинний, або третинний); гідроксид лужного металу або лужно-земельного металу; або подібне. Ілюстративні приклади придатних солей включають органічні солі, похідні від амінокислот, як-то гліцин та аргінін; аміаку; первинних, вторинних, та третинних амінів; та циклічних амінів, як-то піперидин, морфолін, та піперазин; а також неорганічні солі похідні від натрію, кальцію, калію, магнію, мангану, феруму, купруму, цинку, алюмінію, та літію.

Конкретні втілення сполук цього винаходу, що містять сполуки позначені формулою I можуть також бути описаними. Наприклад, цей винахід стосується сполук, корисних для інгібування активності ВІЛ-протеази, вищенаведеної формули I, де:

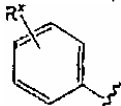
$R^1$  представляє 5- або 6-членні моно-циклічні циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил, де вказані циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил є незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, аміно, ціано, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкілендіокси, ді-галогеналкілендіокси, арилокси, циклоалкокси, циклоалкілалкокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкокси, гетероарилокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, гетероарилкарбонілокси, алкіламіно, діалкіламіно, кето, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілкарбоніламіно, алкілтіо, галогеналкілтіо та арилтіо, де будь-які алкіл, алкілен, арил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, гетероарил, представлені у вищенаведених замісниках, можуть бути самі заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, арил, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо та арилтіо;

$R^2$  представляє заміщений алкіл, заміщений або незаміщений алкені, або заміщений або незаміщений алкініл, де вказані алкіл, алкеніл або алкініл є групою з лінійним або розгалуженим ланцюгом, та



де вказані заміщені алкіл, алкеніл або алкініл заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: аміно, ціано, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, циклоалкокси, циклоалкілалкокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкокси, гетероарилокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілсульфеніл, арилсульфеніл, алкілтіо, галогеналкілтіо, арилтіо та гетероарилтіо, де будь-який алкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил, представлений у вищенаведених замісниках, може бути самі заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкілтіо та галогеналкілтіо.

$R^{2'}$  представляє Н, метил, етил або пропіл, де вказані метил, етил або пропіл є незміщеними або заміщеними галогеном або гідроксильом;



X представляє  $R^x$ , де  $R_x$  представляє Н або один або більше замісників, незалежно вибраних з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідроксил, алкілендіокси, дігалогеналкілендіокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкілтіо та галогеналкілтіо;

Z представляє S, O, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> або CFH;

$R^3$  представляє Н;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з групи Н або метил; а

$R^8$  та  $R^{2'}$  незалежно вибрані з групи: Н, галоген, метил, моногалоген-метил, дигалоген-метил та тригалогенметил;

або її проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват.

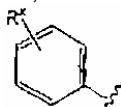
У більш конкретних втіленнях цей винахід стосується сполук формули I, вище, де:

$R^1$  представляє феніл, піроліл, піролідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, тiazоліл, тетрагідрофураніл, ураніл, тієніл або тетрагідропіридазиніл, де вказані феніл, піроліл, піролідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, тiazоліл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл або тетрагідропіридазиніл є незаміщеним або заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, галоген, та гідроксил;

$R^2$  представляє заміщений алкіл, заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл, або заміщений або незаміщений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, де вказані алкіл, алкеніл або алкініл є групою з лінійним або розгалуженим ланцюгом, та

де вказані заміщені алкіл, алкеніл або алкініл заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: ціано, галоген та алкіламіно

$R^{2'}$  представляє Н, метил або етил;



X представляє  $R^x$ , де  $R_x$  представляє Н, галоген чи алкокси,

Z представляє S, OCH<sub>2</sub> або CFH;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^8$  представляють, кожний, Н; а

$R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з групи: Н або метил;

або її проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват.

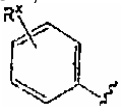
У переважних конкретних втіленнях цей винахід стосується сполук вищенаведеної формули I, де:

$R^1$  представляє феніл, де вказаний феніл заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галоген або гідроксил;

$R^2$  представляє C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкеніл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкініл, де вказані алкеніл або алкініл є групою з лінійним або розгалуженим ланцюгом, та

де вказані алкеніл або алкініл є незаміщеними або заміщеними одним або більше галогеновими замісниками;

$R^{2'}$  представляє Н;



X представляє  $R^x$ , де  $R_x$  представляє Н;

Z представляє S,

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^8$  представляють, кожний, Н; а

$R^6$  та  $R^7$  представляють, кожний, метил;

або її проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват.

Більш конкретно цей винахід стосується сполук, корисних при інгібуванні активності ВІЛ-протеази вищенаведеної формули I, де:

$R^1$  представляє 5- або 6-членні моно-циклічні циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил, де вказані циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил є незаміщеним або заміщеним одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, аміно, ціано, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкілендіокси, дигалогеналкілендіокси, арилокси, циклоалкокси, циклоалкілалкокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкокси, гетероарилокси, алкілкарбонілокси, арилкарбонілокси, гетероарилкарбонілокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкілсульфоніл, арилсульфоніл, алкілкарбоніламіно, алкілтіо, галогеналкілтіо та арилтіо, де

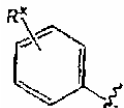
будь-яка алкільна, алкіленова, арильна, циклоалкільна, гетероциклоалкільна, гетероарильна частина, представлена у вищенаведених замісниках, заміщена одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, арил, нітро, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, галоген, гідроксил,

алкокси, галогеналкокси, арилокси, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо, та арилтіо;

$R^2$  представляє заміщений феніл, заміщений феніалкіл, заміщений або незаміщений феніалкеніл або заміщений або незаміщений феніалкініл;

де вказані алкільна, алкенільна або алкінільна частини з вказаних феніалкілу, феніалкенілу або феніалкінілу має лінійний або розгалужений ланцюг;

$R^2$  представляє H, метил, етил або пропіл, де вказані метил, етил або пропіл є незаміщеним або заміщеним з галоген або гідроксил;



X представляє  $R^x$ , де  $R^x$  представлено H або одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: галоген, алкіл, галогеналкіл, алкокси, галогеналкокси, гідроксил, алкілендіокси, дігалогеналкілендіокси, алкіламіно, діалкіламіно, алкілтіо та галогеналкілтіо;

Z представляє S, O, SO, SO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub> або CFH;

$R^3$  представляє H;

$R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з групи: H або метил; а

$R^8$  та  $R^8$  незалежно вибрані з групи: H, галоген, метил, моногалоген-метил, дигалоген-метил та тригалогенметил;

за умови, що вказані 5- або 6-членні моно-циклічні гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл або гетероарил містять щонайменше два гетероатоми: або

за умови, що вказані алкільна, алкенільна або алкінільна частини з вказаних заміщених феніл алкілу, феніалкенілу або феніалкінілу заміщено одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген або кето; або

за умови, що вказані заміщені феніл або фенільна частина з вказаних заміщених феніалкілу, феніалкенілу або феніалкінілу заміщені одним або більше замісниками, що не є галогеном або метилом, де вказані один або більше замісники незалежно вибрані з груп: галогеналкіл, гідроксіалкіл, алкоксіалкіл, циклоалкоксіалкіл, алкілкарбоніалкіл, галогеналкоксіалкіл, арилоксіалкіл, алкілтіоалкіл, галогеналкілтіоалкіл, арилтіоалкіл, ціаноалкіл, аміно алкіл, алкіламіноалкіл, алкеніл, алкініл, арил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл, гетероарил, нітро, аміно, ціано, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкенілокси, алкінілокси, алкілендіокси, арилокси, циклоалкокси, циклоалкілалкокси, циклоалкенілокси, циклоалкенілалкокси, гетероциклоалкокси, гетероциклоалкілалкокси, гетероциклоалкенілокси, гетероциклоалкенілалкокси, гетероарилокси, алкіл карбоніл, алкілоксикарбоніл, алкілкарбонілокси, арилкарбоніл, арилкарбонілокси, арилоксикарбоніл, циклоалкілкарбонілокси, циклоалкілоксикарбоніл, гетероарилкарбоніл, гетероарилкарбонілокси, гетероарилоксикарбоніл, гетероциклоалкілкарбоніл, гетероциклоалкілкарбонілокси, гетероциклоалкілоксикарбоніл, карбоксил, карбамоїл, форміл, кето, тіокето, сульфо, алкіламіно, циклоалкіламіно, ариламіно, гетероциклоалкіламіно, гетероариламіно, діалкіламіно, алкіламінокарбоніл, циклоалкіламінокарбоніл, ариламінокарбоніл, гетероциклоалкіламінокарбоніл, гетероариламінокарбоніл, діалкіламінокарбоніл, алкіламінотіокарбоніл, циклоалкіламініотіокарбоніл, ариламініотіокарбоніл, гетероциклоалкіламініотіокарбоніл, гетероариламініотіокарбоніл, діалкіламініотіокарбоніл, алкілсульфоніл, арилсульфеніл, алілсульфеніл, алкілкарбоніламіно, циклоалкілкарбоніламіно, арилкарбоніламіно, гетероциклоалкілкарбоніламіно, гетероарилкарбоніламіно, алкілтіокарбоніламіно, циклоалкілтіокарбоніламіно, арилтіокарбоніламіно, гетероциклоалкілтіокарбоніламіно, гетероарилтіокарбоніламіно, алкілсульфонілокси, арилсульфонілокси, алкілсульфоніламіно, арилсульфоніламіно, меркапто, алкілтіо, галогеналкілтіо, арилтіо та гетероарилтіо, де будь-який алкіл алкілен, арил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, або гетероарил, представлені у вищенаведених замісниках, є незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з груп: алкіл, галогеналкіл, галоген, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкілтіо та галогеналкілтіо;

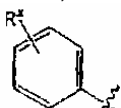
або їх проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват. Якщо феніл або фенільна частина  $R^2$  містить більше одного замісника, замісники можуть бути однаковими або відмінними та можуть бути незалежно вибраними з вищеописаних замісників.

Більш конкретно цей винахід стосується сполук корисних при інгібуванні активності ВІЛ-протеази вищенаведеної формули I, де:

$R^1$  представляє феніл, піроліл, піролідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, тіазоліл, тетрагідрофураніл, ураніл, тієніл або тетрагідропіридазиніл, де вказані феніл, піроліл, піролідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, тіазоліл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл або тетрагідропіридазиніл є незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, галоген, та гідроксил;

$R^2$  представляє заміщений феніалкіл, де вказана алкільна частина з вказаного феніалкілу має лінійний або розгалужений ланцюг;

$R^2$  представляє H, метил етил або пропіл, де вказані метил, етил або пропіл є незаміщеними або заміщеними гідроксидом;



X представляє  $R^x$ , де  $R^x$  представляє H, галоген, або алкокси,

Z представляє S, O, CH<sub>2</sub> або CFH;

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^8$  та  $R^8$  представляють, кожний, H; а

$R^6$  та  $R^7$  незалежно вибрані з групи: H або метил;

за умови що  $R^1$  вибирають з групи: ізоксазоліл, піразоліл, тіазоліл або тетрагідропіридазиніл, де вказані ізоксазоліл, піразоліл, тіазоліл або тетрагідропіридазиніл є незаміщеними або заміщеними одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: алкіл, галогеналкіл, галоген та гідроксил, коли  $R^2$  представляє заміщений або незаміщений феніалкіл або

за умови що  $R^1$  вибирають з групи: феніл, піроліл, піролідиніл, ізоксазоліл, піразоліл, тiazоліл, тетрагідрофураніл, фураніл, тієніл або тетрагідропіридазиніл, коли  $R^2$  представляє заміщений феніл алкіл, і вказана фенільна частина з вказаного заміщеного фенілалкілу включає один або більше замісників які, не є галогеном або метилом, де вказані один або більше замісників незалежно вибрані з групи: галогеналкіл, аміно, гідроксил, алкокси, галогеналкокси, алкілендгакси, ді-галогеналкілендіокси, циклоалкілалкілокси, діалкіламіно, алкілсульфоніл та алкілтіо;

або їх проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват.

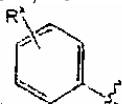
У переважних втіленнях, цей винахід стосується сполук вищенаведеної формули I, де:

$R^1$  представляє феніл, де вказаний феніл заміщено одним або більше замісниками, незалежно вибраними з групи: метил, галоген або гідроксил;

$R^2$  представляє заміщений фенілалкіл, де вказана алкільна частина з вказаного фенілалкілу представляє алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюгом;

де вказана фенільна частина з вказаного заміщеного фенілалкілу включає один або більше замісників, які не є галогеном або метилом, де вказані один або більше замісники незалежно вибрані з групи: трифлуорметил, аміно, гідроксил,  $C_1$ - $C_4$ алкокси, алкілендіокси, ді-флуор-алкілендіокси, циклопропілметокси, ді-метил-аміно, метансульфоніл та метилтіо;

$R^2$  представляє H, метил або етил;



X представляє : де  $R_x$  представляє H;

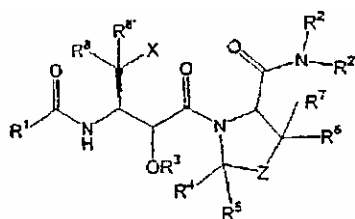
Z представляє S або O; а

$R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$  та  $R^8$  представляють кожний, H;

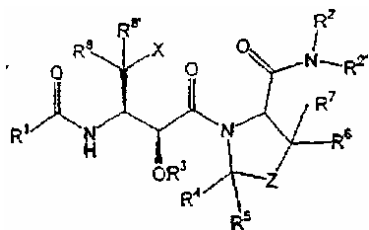
або їх проліки, фармацевтично активний метаболіт, або фармацевтично активна сіль чи сольват.

Усі сполуки цього винаходу містять щонайменше один хіральний центр та можуть існувати як одиничні стереоізомери (наприклад, одиничні енантіомери або одиничні діастереомери), будь-яка суміш стереоізомерів (наприклад, будь-яка суміш енантіомерів або діастереомерів) або їх рацемічні суміші. Усі такі одиничні стереоізомери, суміші та рацемати охоплені широкими рамками представленого винаходу. Сполуки, ідентифіковані тут як одиничні стереоізомери стосуються сполук, що представлені у формі, що містить щонайменше 90% одиничного стереоізомеру кожного хірального центру, представленого у сполуках. Там, де стереобудова хіральних атомів карбону, представлена у хімічних структурах, ілюстрованих тут, не є визначеною, хімічна структура охоплює сполуки, що містять стереоізомер кожного хірального центру, представленого у сполучі. Переважно, однак, сполуки винаходу використовують у оптично чистій формі, що є стереоізомерно чистою формою, або по суті оптично чистою (по суті стереоізомерно чистою) формою. Як це тут використано, термін "стереоізомерна" чистота (або "оптична" чистота) стосується "енантіомерної" чистоти та/або "діастереомерної" чистоти сполуки. Сполуки, що є по суті енантіомерно чистими, містять щонайменше 90% одиничного ізомеру та переважно містять щонайменше 95% одиничного ізомеру кожного хірального центру, представленого у енантіомері. Сполуки, що є по суті діастереомерно чистими, містять щонайменше 90% одиничного ізомеру кожного хірального центру, представленого у діастереомері та переважно містять щонайменше 95% одиничного ізомеру кожного хірального центру. Більш переважно, по суті енантіомерно та діастереомерно чисті сполуки у цьому винаході містять щонайменше 97,5% одиничного ізомеру та найпереважніше містять щонайменше 99% одиничного ізомеру кожного хірального центру у сполучі. Термін "рацемічний" або "рацемічна суміш" стосується суміші рівних кількостей енантіомерних сполук, яка охоплює суміші енантіомерів та суміші енантіомерних діастереомерів. Сполуки цього винаходу можна отримати у стереоізомерно чистій (тобто, енантіомерно та/або діастереомерно чистій) або по суті стереоізомерно чистій (тобто, по суті енантіомерно та/або діастереомерно чистій) формі. Такі сполуки можна отримати синтетично, описаними тут способами, використовуючи оптично чисті або по суті оптично чисті матеріали. Альтернативно, ці сполуки можна отримати розділенням/відокремленням суміші стереоізомерів, включаючи рацемічні суміші, звичайними способами. Типові способи, що можуть бути корисними для розділення/відокремлення стереоізомерних сумішей включають хроматографію та кристалізацію/перекристалізацію. Інші корисні способи можуть бути знайдені у ["Enantiomers, Racemates, and Resolutions" J. Jacques et al., 1981, John Wiley та Sons, New York, NY, що уведено тут посиланням. Переважні стереоізомери сполук цього винаходу описані тут.

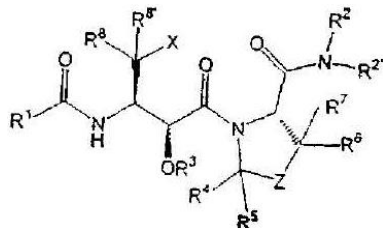
Особливо переважні втілення цього винаходу включають сполуки, де стереогенні центри (хіральні атоми карбону) мають таку визначену стереобудову:



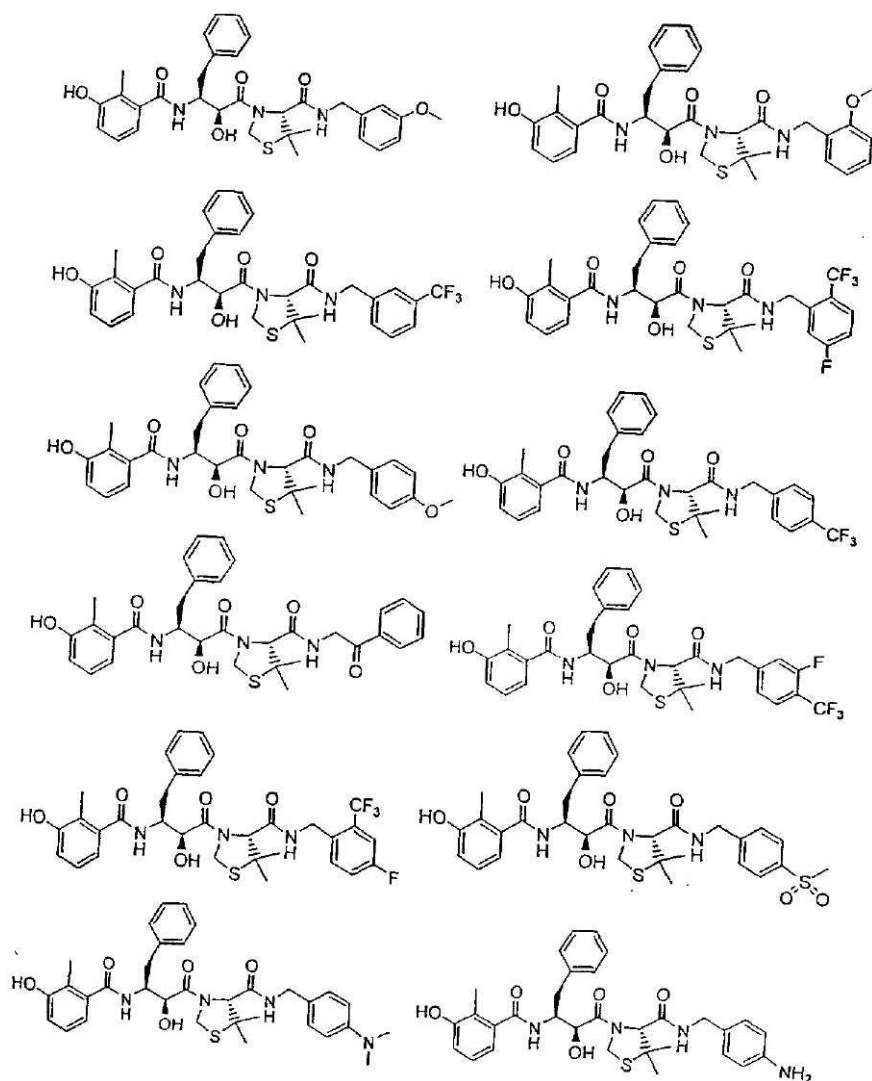
Більш переважно, щонайменше два стереогенних центри мають таку визначену стереобудову:

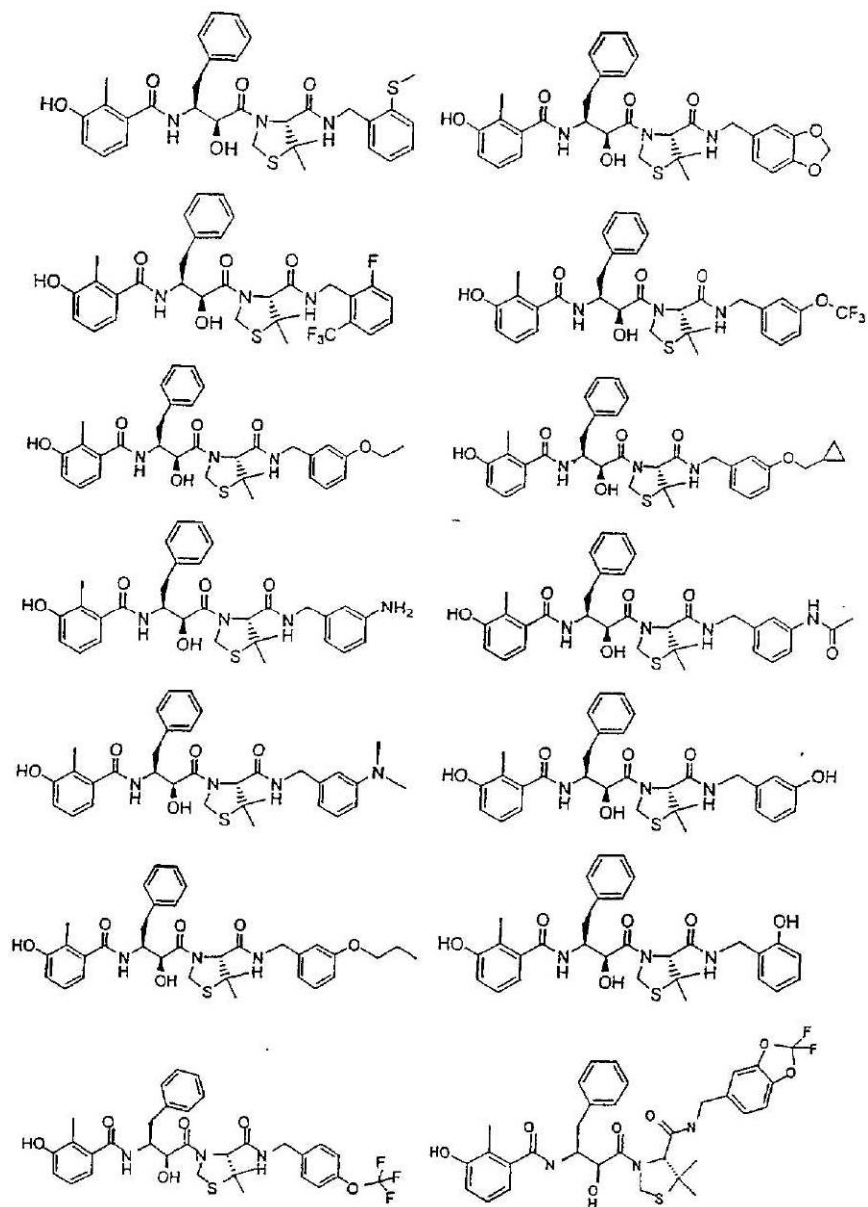


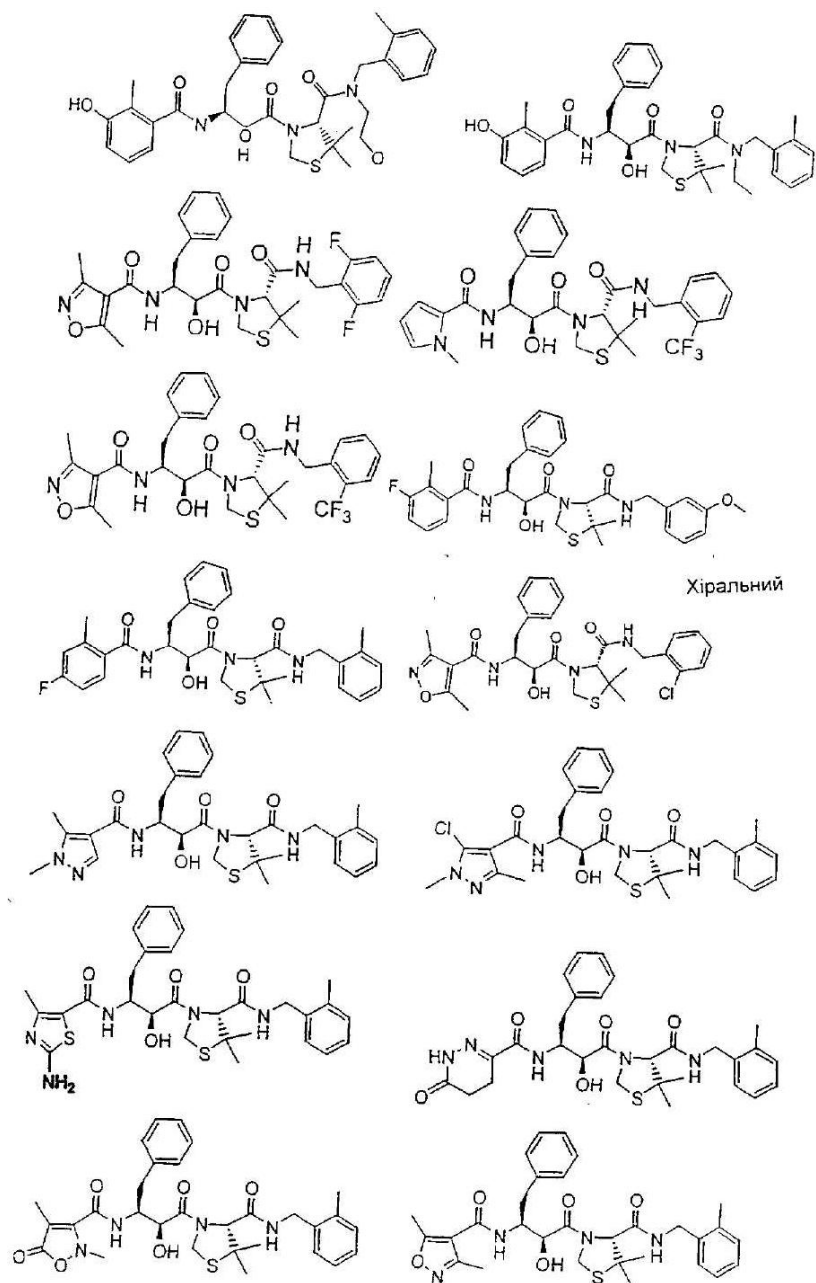
Ще більш переважно, щонайменше три стереогенних центри мають таку визначену стереобудову:



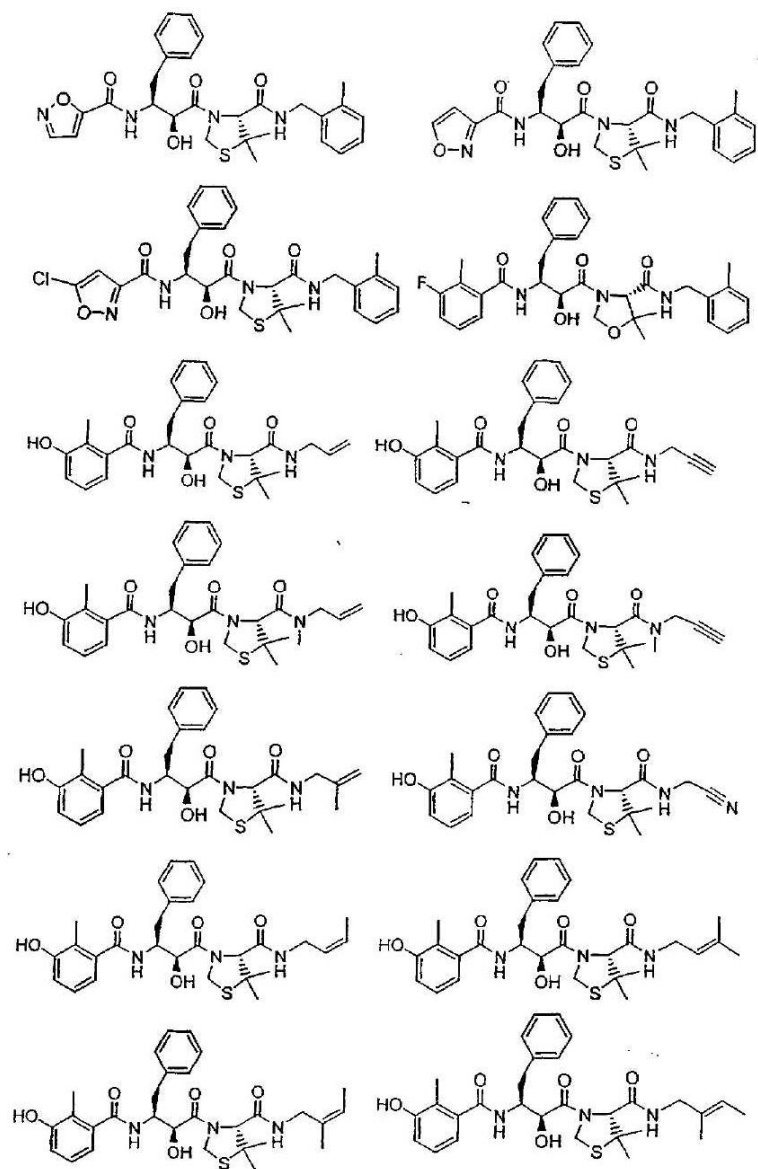
Типові сполуки цього винаходу включають:

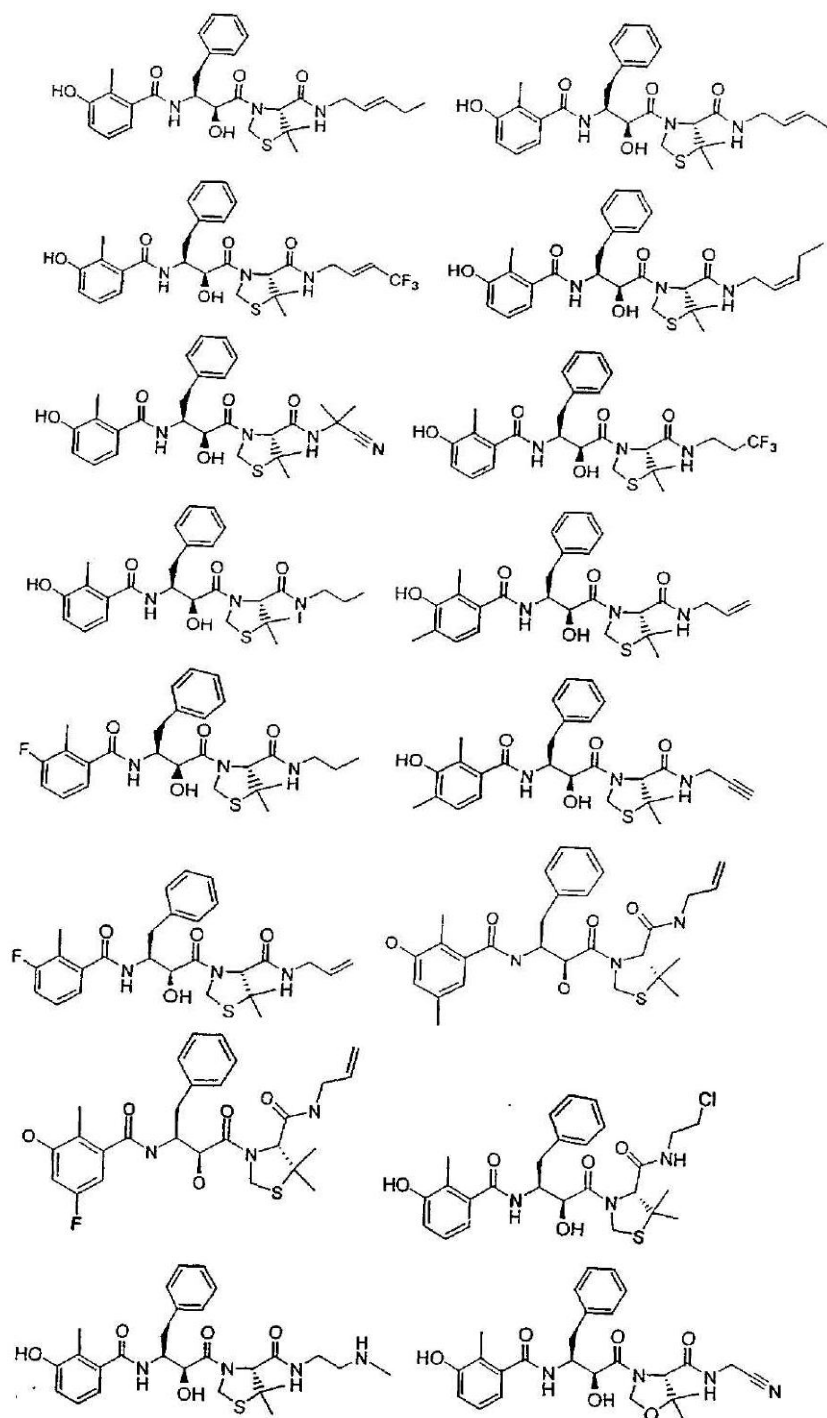




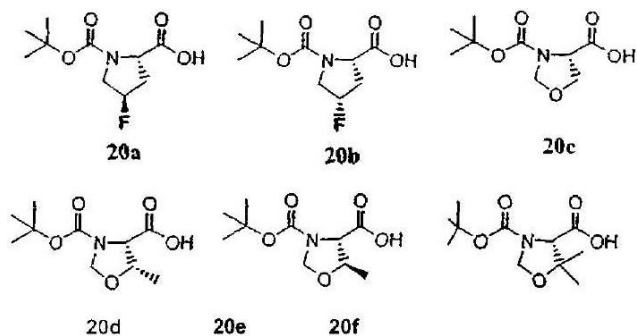


Хіральний





та їх проліки, фармацевтично активні метаболіти, та фармацевтично прийнятні солі та сольвати.  
Винахід також стосується інтермедіатів формули II, які є корисними у синтезі деяких сполук формули I:

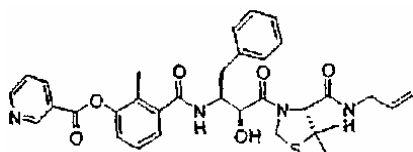


Сполуки інгібіторів ВІЛ-протеази цього винаходу включають їх проліки, фармацевтично активні метаболіти та фармацевтично прийнятні солі та сольвати. У переважних втіленнях, сполуки формули I, їх проліки, фармацевтично активні метаболіти, та фармацевтично прийнятні солі та сольвати виявляють активність інгібітору ВІЛ-протеази, що відповідає  $K_i$  щонайменше 100nM  $EC_{50}$  щонайменше 10mM або  $IC_{50}$



щонайменше 10мМ. Переважно сполуки цього винаходу виявляють активність інгібітору ВІЛ-протеази, що відповідає  $K_i$  щонайменше 10нМ,  $EK_{50}$  щонайменше 1мМ або  $IK_{50}$  щонайменше 1мМ. Більш переважно сполуки цього винаходу виявляють активність інгібітору ВІЛ-протеази проти мутантних штамів ВІЛ, що відповідає  $K_i$  щонайменше 100нМ,  $EK_{50}$  щонайменше 10мМ або  $IK_{50}$ , щонайменше 10мМ. Навіть більш переважно, сполуки цього винаходу показують активність інгібітору протеази проти мутантних штамів що відповідає  $K_i$  щонайменше 10нМ,  $EK_{50}$  щонайменше 1мМ  $IK_{50}$  щонайменше 1мМ.

"Проліки" означають сполуку, що перетворюється у фізіологічних умовах, сольволизом або метаболічно у визначену сполуку, що є фармацевтично активною. Проліки можуть бути похідними одної сполуки цього винаходу, що містить групу, як-то наприклад  $-CO_2R$ ,  $-PO(OR)_2$  або  $-C=NR$ , яка може розщеплюватися у фізіологічних умовах або сольволизом. Будь-який придатний замісник R можна використовувати, який забезпечує фармацевтично прийнятний сольволиз або розщеплення продукту. Проліки, що містять таку групу, можна отримувати звичайними способами обробкою сполук цього винаходу, що містять, наприклад, амід, карбоксильну групу, або гідроксил, придатним реагентом. "Фармацевтично активний метаболіт" означає фармакологічно активну сполуку, продуковану при метаболізмі у тілі визначеної сполуки. Проліки та активні метаболіти сполуки цього винаходу вищеописаних формул можна визначати, використовуючи способи, відомі в рівні техніки, наприклад, через метаболічні дослідження. Дивись наприклад, ["Design of Prodrugs" (Bundgaard, ed.) 1985, Elsevier Publishers B.V., Amsterdam The Netherlands]. Нижченаведене є прикладом проліків, що можна перетворити у сполуку цього винаходу у фізіологічних умовах, сольволизом або метаболічно:



"Фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, що зберігає біологічну ефективність вільних кислот та основ визначеної сполуки та не є біологічно або інакше небажаною. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають сульфати, піросульфати, гідросульфати, сульфіти, гідросульфіти, фосфати, моногідрофосфати, дигідрофосфати, метафосфати, пірофосфати, хлориди, броміди, йодиди, ацетати, пропіонати, деканоати, каприлати, акрилати, формиати, ізобутирати, капроати, гептаноати, пропіолати, оксалати, малонати, сукцинати, суберати, себацінати, фумарати, малеати, бутин-1,4-діоати, гексин-1,6-діоати, бензоати, хлорбензоати, метилбензоати, динітробензоати, гідроксибензоати, метоксибензоати, фталати, сульфонати, ксилілсульфонати, фенілацетати, фенілпропіонати, фенілбутирати, цитрати, лактати,  $\gamma$ -гідроксибутирати, гліколяти, тартрати, метан-сульфонати (мезилати), пропансульфонати, нафталін-1-сульфонати, нафталін-2-сульфонати, та манделати. "Сольват" означає фармацевтично прийнятний сольват визначеної сполуки, що зберігає біологічну ефективність такої сполуки. Приклади сольватів включають сполуки винаходу у комбінації з водою, ізопропанолом, етанолом, метанолом, ДМСО етилацетатом, оцтовою кислотою або етанол аміном. У випадку сполук, солей або сольватів, що є твердими, як зрозуміло фахівцям, сполуки винаходу, солі, та сольвати можуть існувати у відмінних кристалічних формах, усі які є в рамках представленого винаходу та визначених формул.

Представлений винахід також стосується способу інгібування активності ВІЛ-протеази, що включає контактування протеази з ефективною кількістю сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту, або сольвату. Наприклад, активність ВІЛ-протеази можна інгібувати у тканині ссавця застосуванням сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, фармацевтично активного метаболіту, або сольвату. Більш переважно представлений спосіб стосується інгібування активності ВІЛ-протеази. "Лікування" або "виліковування" означає щонайменше пом'якшення хвороби ссавця, як-то людини, яку полегшують інгібуванням активності ВІЛ-протеази. Способи лікування для пом'якшення хвороби включають застосування сполуки цього винаходу будь-яким звичайно прийнятним способом, наприклад, профілактично. Активність сполук винаходу як інгібіторів активності ВІЛ-протеази можна виміряти будь-яким з придатних способів, відомих фахівцям включаючи аналізи *in vivo* та *in vitro*. Приклади придатних аналізів для вимірів активності тут описано. Вживання сполук формули I та їх фармацевтично прийнятних проліків, солей, активних метаболітів та сольватів можна здійснювати будь-якими загальними способами вживання, підходящими фахівцям. Ілюстративні приклади придатних способів вживання включають пероральний, назальний, парентеральний, місцевий, трансдермальний та ректальний.

Сполуку винаходу формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, проліки, активний метаболіт, або сольват можна вживати як фармацевтичну композицію у будь-якій фармацевтичній формі, відомій фахівцям як придатна. Придатна фармацевтична форма включають тверді, напівтверді, рідкі або ліофілізовані композиції рецептур, як-то таблетки, порошки, капсули, супозиторії, суспензії, ліпосоми, та аерозолі. Фармацевтичні композиції винаходу можуть також включати придатні ексципієнти, розріджувачі, наповнювачі, та носії, а також інші фармацевтично активні агенти, залежно призначеного застосування або способу вживання. Прийнятні способи отримання придатних фармацевтичних форм фармацевтичних композицій можуть легко визначити фахівці. Наприклад, фармацевтичні препарати можна отримувати звичайними способами фармацевтичної хімії, що включають етапи, як-то змішування, гранулювання та пресування, коли необхідно, у форми таблеток, або змішування, заповнення та розчинення інгредієнтів, за прийнятністю, отримуючи потрібні продукти для перорального, парентерального, місцевого, інтравенального, інтраназального, інтрабронхіального, інтраокулярного, інтрааурального та/або ректального вживання.

Представлений винахід включає фармацевтичні композиції, корисні при інгібуванні ВІЛ-протеази, що містять ефективну кількість сполуки цього винаходу та фармацевтично прийнятний носій. Фармацевтичні композиції, корисні для лікування інфекції ВІЛ, або лікування СНІД або ARC, також охоплені представленим

винаходом, як і спосіб інгібування ВІЛ-протеази, та спосіб лікування інфекції ВІЛ, або лікування СНІД або ARC. Крім того представлений винахід стосується фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки представленого винаходу у комбінації з терапевтично ефективною кількістю агенту для лікування ВІЛ інфекції/СНІД вибраного з групи:

- 1) антивірусний засіб проти ВІЛ/СНІД,
- 2) анти-інфекційний засіб, та
- 3) імуномодулятор.

Представлений винахід також включає застосування сполуки представленого винаходу яку описано вище при отриманні медикаменту для (а) інгібування ВІЛ-протеази, (b) попередження або лікування інфекції ВІЛ, або (c) лікування СНІД або ARC.

Представлений винахід крім того включає застосування для інгібування ВІЛ-протеази будь-якої сполуки представленого винаходу, яку описано вище, у комбінації з одним або більше агентами для лікування ВІЛ-інфекції/СНІД, вибраними з антивірусного агенту проти ВІЛ/СНІД, анти-інфекційного агенту, та імуномодулятору для виробництва медикаменту для (а) інгібування ВІЛ-протеази, (b) попередження або лікування інфекції ВІЛ, або (c) лікування СНІД або ARC, вказаний медикамент містить ефективну кількість сполуки інгібітору ВІЛ-протеази та ефективну кількість одного або більше лікувальних агентів.

Тверді або рідкі фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, наповнювачі, або ексципієнти можна застосовувати у фармацевтичних композиціях. Ілюстративні тверді носи включають такі: крохмаль, лактоза, кальцій сульфату дигідрат, біла глина, сахароза, тальк, желатин, пектин, камедь акації, магній стеарат, та стеаринова кислота. Ілюстративні рідкі носи включають сироп, арахісову олію, оливкову олію, розчин солі та воду. Носій або розріджувач може включати придатний матеріал для пролонгованого вивільнення, як-то гліцерил моностеарат або гліцерил дистеарат, поодиночі або з воском. Коли використовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, еліксиру емульсії, м'якої желатинової капсули, стерильної рідини для ін'єкції (наприклад розчин), або неводної або водної рідкої суспензії. Доза фармацевтичної композиції містить щонайменше терапевтично ефективну кількість активної сполуки (тобто, сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, проліків, активного метаболіту або сольвату), та переважно складається з одної або більше фармацевтично дозованих одиниць. Вибрану дозу можна вводити ссавцю, наприклад, людині, що потребує лікування, опосередкованого інгібуванням активності ВІЛ-протеази, будь-яким відомим чи придатним способом застосування дози, включаючи: місцеве (наприклад як мазь або крем), пероральне, ректальне (наприклад як супозиторій), парентеральне (ін'єкціями) або безперервно інтравігінальним, інтраназальним, інтрабронхіальним, інтрауральним, або інтраокулярним вливанням. "Терапевтично ефективна кількість" означає кількість агенту винаходу, яка при введенні ссавцю, що цього потребує є достатньою для ефективного лікування стосовно полегшення хвороб інгібуванням активності одного або більше варіантів ВІЛ-протеази. Кількість уведеної сполуки винаходу, що буде терапевтично ефективною, залежатиме від факторів, як-то конкретна сполука, хвороба та її суворість, особа ссавця, що цього потребує, цю кількість може легко визначити лікар.

Сполуки цього винаходу є також корисними при отриманні та проведенні аналізів на антивірусні сполуки. Наприклад, сполуки цього винаходу є корисними для виділення мутантних ферментів, що чудовими інструментами скринінгу більш потужних антивірусних сполук. Крім того, сполуки цього винаходу є корисними у встановленні або визначенні ділянок зв'язування інших антивірусних агентів з ВІЛ-протеазою, наприклад, конкурентним інгібуванням. Отже сполуки цього винаходу є комерційними продуктами для продажу для цієї мети.

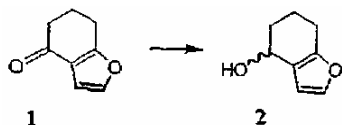
#### Загальні способи синтезу

Переважно, сполуки винаходу отримують способами представленого винаходу, включаючи загальні способи, показані нижче. Коли стереобудова не є визначеною у хімічній структурі, можна використовувати будь-який стерео центр. Використано також наступні скорочення: Вос (трет-бутоксикарбоніл), Ac (ацетил), Cbz (бензилоксикарбоніл), DMB (2,4-диметоксибензил), TBS (трет-бутилдиметилсиліл), TBDPS (трет-бутилдифенілсиліл), Ms (метансульфонат), Ts (толуолсульфонат), Bn (бензил), та Tr (трифенілметил).

Усі реакції проводили у герметизованих колбах з мембраною під слабо надлишковим тиском аргону, якщо не визначено інше. Усі комерційно придбані реагенти та розчинники використовували отриманими від постачальника за винятком: Тетрагідрофуран (ТГФ) переганяли з натрій бензофенонкетилу до застосування. Дихлорметан (ДХМ) переганяли з кальцій гідрид до застосування. Флеш-хроматографію проводили використовуючи силікагель 60 (Merck art. 9385).  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри реєстрували при 300МГц використовуючи спектрометр Varian UNITYplus 300. Хімічні зсуви представлено у  $\text{млн}^{-1}$  ( $\delta$ ) відносно до внутрішнього тетраметилсилану, та константи сполучення отримали у Гц. Інфрачервоні спектри поглинання реєстрували, використовуючи спектрометр Perkin-Elmer 1600 series FTIR. Аналізи на елементи проводили Atlantic Microlab, Ікс., Norcross, GA. Температури плавлення не коректували.

Усі варіанти амінів P2', згаданих у загальних способах A-E, описані тут нижче, були придбані та використані безпосередньо або їх синтезували як нижченаведено.

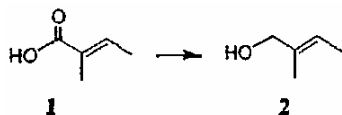
Спосіб A: Репрезентативний спосіб відновлення кетонів до спиртів.



6,7-Дигідро-4-(5H)-бензофуранон (1) (100г 7,34ммоль) розчиняли у метанолі (55мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали порціями  $\text{NaBH}_4$  (0,31г, 8,08ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 0°C при цьому метанол випарювався. Залишок розчиняли у EtOAc та виливали у  $\text{NaHCO}_3$  (насичений водний) та екстрагували EtOAc (3x10мл). Поєднані органічні екстракти промивали розсолон (10мл), пропускали через тонкий шар натрій сульфату та концентрували у вакуумі, отримуючи 2 (1,01г, 99% як суміш ізомерів) як біло-жовте, густе масло, яке було достатньої якості, щоб застосовувати

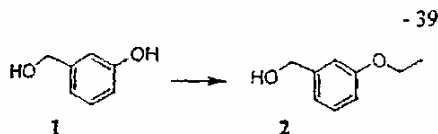
його на наступному етапі без подальшої очистки. Rf (50% EtOAc/гексани): 0,53.

Спосіб В: Репрезентативний спосіб відновлення кислот до спиртів.



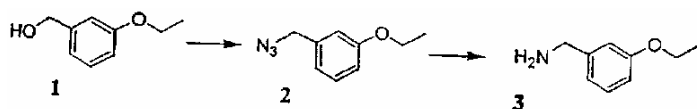
Тиглінову кислоту (1) (20,0г, 0,200моль) розчиняли в етері (80мл) та додавали краплями протягом 30 хвилин до суспензії LiAlH<sub>4</sub> (15,0г, 0,417моль) в етері (80мл) при 0°C та реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури. Після 3 годин суміш знов охолоджували до 0°C та гасили повільно додаванням H<sub>2</sub>O (15мл), 15% NaOH (15мл) та води (15мл). Реакційну суміш фільтрували для видалення гранульованого осаду та промивали етером. Фільтрат промивали послідовно 1Н HCl, NaHCO<sub>3</sub> (насичений водний), та розсоллом. Поеднані органічні шари сушили MgSO<sub>4</sub> та концентрували у вакуумі, отримуючи (Е)-2-метил-бут-2-ен-1-ол (2) як прозоре масло (12,8г, 74%).

Спосіб С: Репрезентативний спосіб алкілювання фенольних спиртів.



3-Гідроксibenзіловий спирт (1) (0,500г, 4,03ммоль) розчиняли у ДМФ (2мл) при зовнішній температурі. Етибромід (0,900мл, 12,1ммоль) та мілко подрібнений K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,78г, 20,1ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували протягом 5 годин. ДМФ далі видаляли у вакуумі та залишок розподіляли між EtOAc та H<sub>2</sub>O і екстрагували EtOAc (3×10мл). Органічні шари промивали розсоллом (10мл) та пропускали через тонкий шар натрій сульфату. Розчинники видаляли у вакуумі, отримуючи спирт 2 (0,55г, 90%) як блідо-жовте, густе масло, яке було достатньої якості, щоб застосовувати його на наступному етапі без подальшої очистки. Rf (40% EtOAc/гексани): 0,69.

Спосіб D: Репрезентативний спосіб перетворення спиртів в аміни.

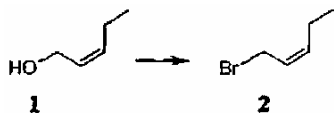


3-Етоксі-феніл-метанол (1) (123г, 8,08ммоль) розчиняли у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10мл) при зовнішній температурі та додавали дифенілфосфорилазид (2,67г, 9,70ммоль) та 1,8-діазадицикло[5,4,0]ундец-7-ен (145мл, 9,70ммоль). Суміш перемішували протягом 5 годин під час чого дихлорметан видаляли у вакуумі та сирий залишок розподіляли між EtOAc та водою і екстрагували EtOAc (3×10мл). Поеднані органічні шари промивали розсоллом (10мл), пропускали через тонкий шар натрій сульфату та концентрували у вакуумі отримуючи жовте масло, що завантажували безпосередньо на флеш-колонку з силікагелем та швидко елювали сумішшю 10% EtOAc/гексани. Розчинники видаляли у вакуумі, отримуючи азид 2 (1,43г, 84%) як безбарвне масло. Rf (30% EtOAc/гексани): 0,79.

1-Азидометил-3-етокси-бензол (2) (119г, 6,71ммоль) розчиняли у MeOH (15мл) та додавали 10% пададій на активованому вугіллі, вологий (20мас%) додавали. Реакційну суміш гідрували протягом 30 хвилин при 40фунт/кв.дюйм в апараті Парра. Чорну суспензію далі фільтрували через броунмілерит та метанол видаляли у вакуумі отримуючи амін.

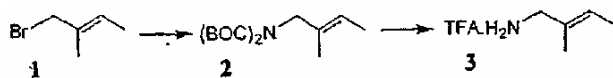
3 (0,88г, 88%) як блідо-жовте густе масло, яке було достатньої якості, щоб застосовувати його у реакціях сполучення без подальшої очистки.

Спосіб E: Репрезентативний спосіб перетворення спиртів у броміди.



Цис-2-пентен-1-ол (1) (1,00г, 11,6 моль) та карбон тетрабромід (3,85г, 139ммоль) розчиняли у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл). Суміш охолоджували до 0°C та додавали краплями трифенілфосфін (3,65мл, 13,9ммоль), розчинений у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50мл). Суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Дихлорметан видаляли у вакуумі та сирий залишок завантажували безпосередньо на колонку з флеш-силікагелем та швидко елювали сумішшю 20% EtOAc/гексани. Розчинники видаляли у вакуумі отримуючи бромід 2 (1,53г, 88%) як безбарвне летуче масл. Rf (30% EtOAc/гексани): 0,89.

Спосіб F: Репрезентативний спосіб перетворення бромідів в аміни.

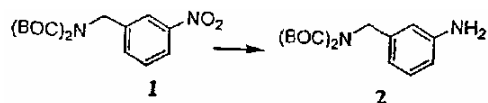


Суміш броміду I. (3,00г, 20,1ммоль), ді-трет-бутил-імінодикарбоксилату (4,8г, 22ммоль), та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,10г, 80,4ммоль) у ДМФ (30мл) перемішували при зовнішній температурі протягом ночі. Суміш розподіляли між 1Н HCl та EtOAc. Органічний шар промивали водою та розсоллом, далі сушили натрій сульфатом.

Концентрація у вакуумі дала жовте масло яке після очистки флеш-хроматографією на колонці (градієнт гексани до 5% EtOAc/Гексан) дало захищений амін 2 як прозоре масло (2,0г, 35%).

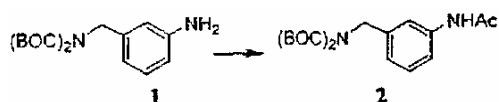
Суміш ди-BOC-аміну 2 (2,0г, 7,0ммоль) трифлуороцтової кислоти (2,7мл, 35ммоль) та  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) перемішували при зовнішній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримуючи сіль TFA (E)-2-метил-бут-2-еніламіну (3).

Спосіб G: Репрезентативний спосіб відновлення ароматичних нітрогруп гідруванням.



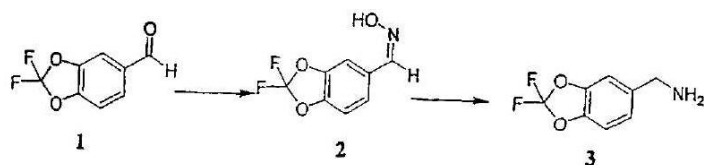
Сполуку 1 (2,04, 5,79ммоль) розчиняли у EtOAc (20мл) та додавали 10% паладій на активованому вугіллі, вологий (20мас%). Реакційну суміш гідрували протягом 4 годин при 45фунт/кв.дюйм в апараті Парра. Чорну суспензію далі фільтрували через компактний броунмілерит та метанол видаляли у вакуумі отримуючи анілін 2 (1,65г, 88%) як блідо-жовте, густе масло, яке було достатньої якості, щоб застосовувати його у реакції ацетилювання без подальшої очистки.

Спосіб H: Репрезентативний спосіб ацетилювання анілінів.



Анілін 1 (1,65г, 5,12ммоль) розчиняли у дихлорметані (25мл) при зовнішній температурі. Ацетилхлорид (0,48г, 6,14ммоль) та N,N-Діізопропілетиламін (0,79г, 6,14ммоль) додавали, та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Дихлорметан видаляли у вакуумі та сирий залишок розподіляли між EtOAc та 5%  $\text{KHSO}_4$  і екстрагували EtOAc (3×10мл). Поеднані органічні екстракти промивали  $\text{NaHCO}_3$  (насичений водний, 10мл), розсоллом (10мл), та сушили натрій сульфатом. Розчинники видаляли у вакуумі, отримуючи оранжеве масло, яке було достатньої якості щоб застосовувати його на наступному етапі без подальшої очистки. Rf (50% EtOAc/гексани): 0,42.

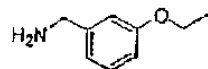
Спосіб I: Репрезентативний спосіб відновлення альдегідів в аміни.



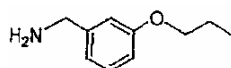
Гідроксил аміну гідрохлорид (758мг, 10,7ммоль) та піридин (2,16мл) додавали до розчину 2,2-дифлуор-5-форміл бензодіоксолу (1) (2,00г, 10,7ммоль) у MeOH (10мл). Після 18 годин MeOH видаляли у вакуумі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc та промивали послідовно водою, 10% за масою/об'ємом  $\text{CuSO}_4$ , та розсоллом та далі сушили магній сульфатом. Розчин концентрували у вакуумі. Гідроксімін очищали хроматографією на колонці, використовуючи суміш 20% EtOAc/Гексани, отримуючи 1,37г (64% виходу) білого твердого продукту. Імін далі піддавали відновленню LAH, як описано вище для отримання аміну 3.

Наступні аміни синтезували для відповідних номерів прикладів

Приклад A26



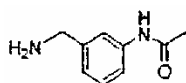
Амін утворювали алкілюванням 3-гідроксибензилового спирту з етилбромідом, як описано у способі C вище, а потім перетворенням спирту в амін, як описано у способі D вище, отримуючи потрібний амін.



Приклад A43

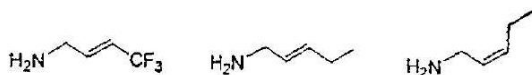
Амін утворювали, як описано вище у прикладі A43, використовуючи пропілбромід як агент алкілювання.

Приклад A33



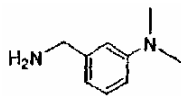
Амін утворювали заміщенням броміду у 3-нітробензилброміді ди-BOC-аміном, як описано у способі F вище. Відновлення нітрогрупування до аніліну (спосіб G вище), а потім ацетилювання (спосіб H вище) та видалення BOC (спосіб F вище) дало потрібний амін.

Приклад A36, Приклад A37 та Приклад A40



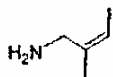
Аміни утворювали перетворенням відповідних первинних спиртів як описано у способі Е вище. Заміщення броміду ди-BOC-аміном та зняття захисту TFA (спосіб F вище) дало потрібні аміни.

Приклад A39



Амін утворювали з 3-диметиламінобензилового спирту як описано у способі D вище.

Приклад A34



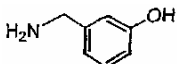
Амін утворювали відновленням відповідного метилового естеру до первинного спирту [Wipf J. Org. Chem. 1994, 59, 4875-86]. Перетворення у бромід (спосіб Е вище), а потім заміщення ди-іBOC-аміном та зняття захисту (спосіб F вище) дало потрібний амін.

Приклад A35



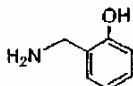
Амін утворювали з відповідної карбонової кислоти. Відновлення кислоти як описано у способі В вище, а потім заміщення бромідом, як описано у способі Е вище дало первинний бромід. Перетворення броміду у первинний амін описано у способі F вище.

Приклад A42



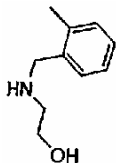
Амін утворювали з 3-бензилоксибензилового спирту. Перетворення в азид та відновлення азиду та бензильної захисної групи проводили, використовуючи спосіб D, який описано вище з довшим часом гідрування.

Приклад A44



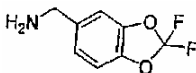
Амін утворювали відновленням  $\text{LiAlH}_4$  2-ціанофенолу [Ludeman, S.M., et al. J. Med. Chem. 1975, 18 1252-3].

Приклад A50



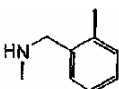
Амін утворювали конденсацією о-толуальдегду з 2-аміноетанолом, а потім відновленням натрій борогдридидом [Tetrahedron Assym. 1997, 8, 2367-74].

Приклад A48



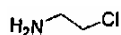
Амін утворювали з відповідного альдегіду відновним амінуванням що описано у способі І вище.

Приклад A7



Амін утворювали відновним амінуванням з відповідного альдегіду [Arch. Pharm. 1987, 320, 647-54].

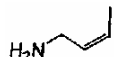
Приклад A49



Амін утворювали на тіазолідиновій серцевині так:

Дифенілхлорфосфат (1,0мл, 4,2ммоль), а потім триетиламін (0,59мл, 4,2ммоль) додавали до охолодженого до 0°C розчину ВОС-DMTA 1 (1,0г, 3,8ммоль) у EtOAc (10мл). Суміш перемішували протягом 1 години під час чого додавали триетиламін (0,59мл, 4,2ммоль) та етаноламін (0,25мл, 4,2ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при зовнішній температурі та далі розподіляли між 1Н НСІ та EtOAc. Органічний шар промивали  $\text{NaHCO}_3$  (насичений водний) та розсоллом. Органічний шар сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі до блідо-жовтого масла 2. Масло перемішували з тіоніл хлоридом (2мл) протягом 45 хвилин при кімнатній температурі. Суміш концентрували у вакуумі та залишкове масло розподіляли між 1Н NaOH та EtOAc. Органічний шар екстрагували 1Н НСІ (2×20мл). Поєднані водні шари підлужували 1Н NaOH та далі екстрагували EtOAc (3×60мл). Органічні шари промивали розсоллом сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-5,5-Диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-хлор-етил)-амш 3 як прозоре масло (0,39г, 55%).

Наступні аміни отримували як описано:



Приклад А31

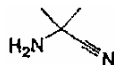


Приклад А32



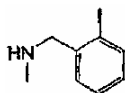
Приклад А38

Вищенаведені аміни отримували відповідно до [Carlsen H. J., J. Heterocycle Chem. 1997, 34, 797-806].



Приклад А41

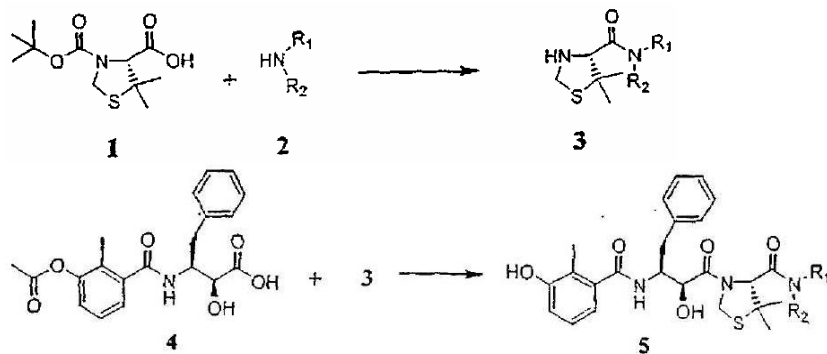
Вищенаведений амін отримували відповідно до [O'Brien, P.M., J. Med. Chem. 1994, 37, 1810-1822].



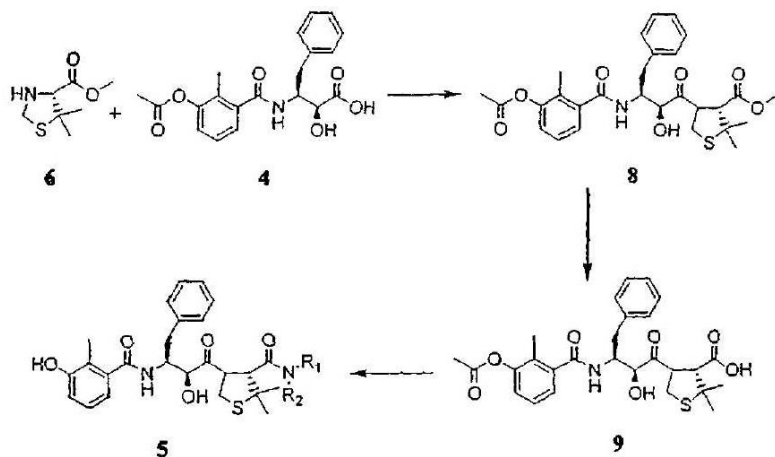
Приклад А7

Вищенаведений амін отримували відповідно до [Weinheim, G. Arch. Pharm. 1987, 320, 647-654].

Загальний спосіб А

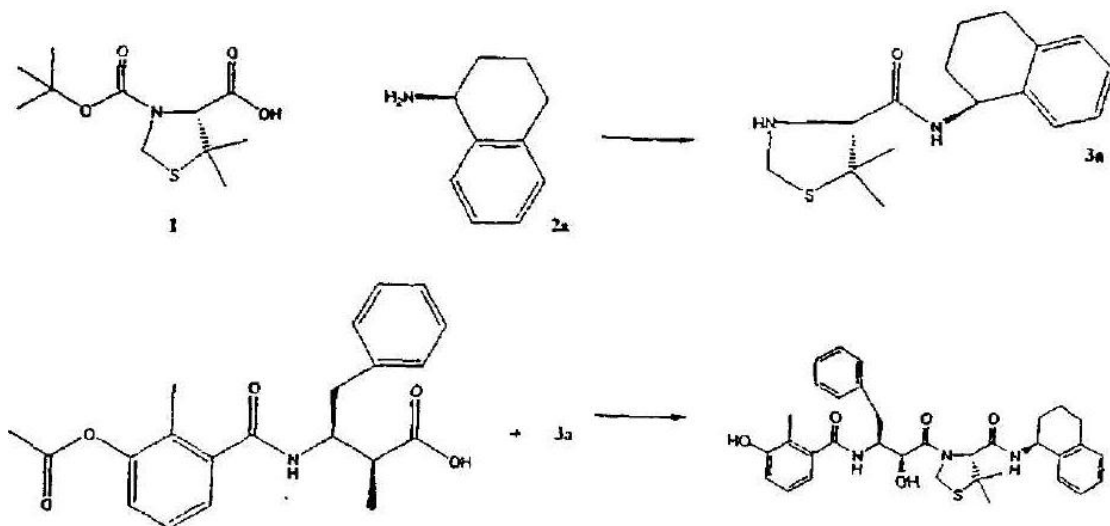


Синтез сполук загальної структури 5 є наведено далі. Вос-захищену тіазолідинкарбонову кислоту 1 сполучають з потрібними амінами 2 отримуючи аміноаміди 3, використовуючи дво-етапний процес. Дво-етапний процес включає обробку 1 з 2 у присутності дифенілхлорфосфату або НАТУ, а потім дію метансульфонової кислоти. Кінцеві сполуки 5 отримують DCC-опосередкованим сполученням 3 та 4 а потім зняттям захисту з Р2-фенолу. Кінцеві сполуки очищали флеш-хроматографією або препаративною ВЕРХ.



Альтернативний підхід до загальної структур 5 такий. Тіазолідиновий естер 6 сполучають з кислотою 7 в умовах карбодимідної реакції, призводячи до продукту 8, який перетворюють у кислоту 9 помірним основним гідролізом. Кислоту 9 поєднують з різними амінами, використовуючи дифенілфосфорилазид, а потім розщеплення Р2-ацетату, отримуючи кінцеві сполуки 5. Продукти очищали флеш-хроматографією або препаративною ВЕРХ.

Специфічний Спосіб А.

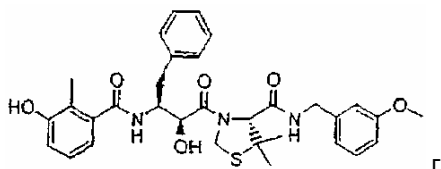


Приклад А1: 3-[2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (1,4-тетрагідро-нафталін-1-іл)-амід

Названу сполуку отримували так. (R)-5,5-Диметил-тіазолідин-3,4-дикарбонової кислоти 3-трет-бутиловий естер 1 (0,1г, 1,15ммоль) розчиняли у EtOAc (3мл) та охолоджували до 0°C. Дифеніл хлорфосфат (0,26мл, 1,26ммоль) додавали а потім TEA (0,18мл, 1,26ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та обробляли (S)-1,2,3,4-Тетрагідро-1-нафтиламіном (0,19г, 1,26ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, далі розподіляли між 1Н НСІ (5мл) та EtOAc (10мл). Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub>, розсолем сушили натрій сульфатом та концентрували до світло-жовтого масла. Утворене сире масло розчиняли у EtOAc (5мл) та охолоджували до 0°C. Метансульфонову кислоту (0,36мл, 5,32ммоль) додавали та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, далі при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш знов охолоджували до 0°C та гасили 5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5мл) далі екстрагували EtOAc (10мл). Органічний шар промивали розсолем, сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, отримуючи 3a як жовте масло. Жовте масло 3a (0,34г, 1,15ммоль) розчиняли у EtOAc (12мл). AMB-АНРВА 4 (0,40г, 1,09ммоль) додавали, а потім HOBt (0,15г, 1,09ммоль). Суміш перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат промивали 1Н НСІ (10мл), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (10мл), розсолем (10мл) сушили натрій сульфатом та концентрували, отримуючи сирий білий твердий продукт (забруднено DCU). DCU видаляли флеш-хроматографією (30% до 50% EtOAc у гексанах), отримуючи білий твердий продукт як розчинялиу MeOH (2мл) та обробляли 4Н НСІ у 1,4-діоксан (0,26мл, 1,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі далі розподіляли між 1Н НСІ (10мл) та EtOAc (10мл). Органічний шар промивали насиченим натрій гідрокарбонатом, сушили натрій сульфатом та концентрували до залишку, який очищали флеш-хроматографією (60% EtOAc у гексанах), отримуючи названу сполуку як білий твердий матеріал темп.пл.=125-126°C. ІЧ (см<sup>-1</sup>) 3320. 2932, 1704 1644, 1530, 1454, 1361. 1284; <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,28 (d, J=8,6, 1H), 8,21 (d, J=8,8, 1H), 7,35-6,91 (m, 10H), 6,76 (d, J=8,0, 1H) 6,54 (d, J=7,5, 1H), 5,34 (d, J=6,0, 1H), 5,13 (d, J=9,0, 1H), 5,02 (d, J=9,0, 1H) 4,60-4,30 (m, 4H), 2,81-2,68 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,78-1,60 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), L45 (s, 3H); Розраховано для C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> 1,5; C, 64,95; H, 6,73; N, 6,68. Знайдено C, 64,88; H, 6,31; N 6,18.

Приклад А2: (R)-3-((2S 3R)-2-Гідрокси-3-[[1-{3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-

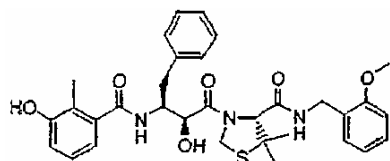
бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-метокси-бензиламід



Білий твердий продукт темп.пл. 108-110°C, ІЧ (чистий см<sup>-1</sup>) 3310, 2965, 1644, 1586, 1531, 1455, 1359, 1284; <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 8,40 (t, J=6,0, 1H), 8,09 (d, J=8,1, 1H), 7,31-6,52 (m, 12H), 5,49 (d, J=6,0, 1H), 5,12 (d, J=9,3, 1H), 5,00 (d, J=9,3, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (dd, J= 5,0, 6,0, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,87-2,67 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,75H<sub>2</sub>O: C, 63,50; H, 6,41; N, 6,94. Знайдено C, 63,60; H, 6,23; N, 6,80.

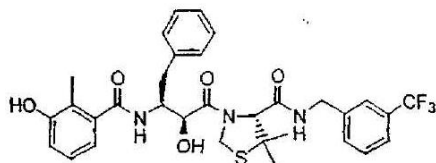
Наступні приклади отримували вищенаведеним специфічним способом використовуючи потрібний амін 2.

Приклад А3: (R)-3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метокси-бензиламід



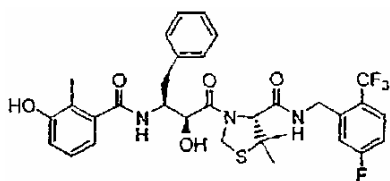
Білий твердий продукт темп.пл.=123-125°C, ІЧ (см<sup>-1</sup>) 3318, 2965, 1644, 1525, 1495, 1464, 1286, 1246, 1120, 1030; <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,26 (t, J=5,9, 1H), 8,14 (d, J=8,0, 1H), 7,39-7,13 (m, 6H), 6,95-6,76 (m, 5H), 6,53 (d, J=7,5, 1H), 5,49 (d, J=6,0, 1H), 5,13 (d, J=9,0, 1H), 5,01 (d, J=9,0, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,41-4,16 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,90-2,62 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,75H<sub>2</sub>O: C, 63,50; H, 6,41; N, 6,94; Знайдено C, 63,68; H, 6,20; N, 6,54.

Приклад А4: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-трифлуорметил-бензиламід



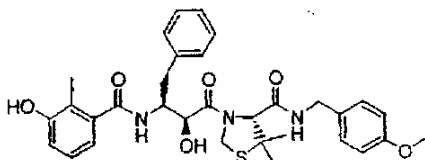
Білий твердий продукт: темп.пл.=108-110°C; ІЧ (см<sup>-1</sup>) 3308, 3065, 1646, 1540, 1456, 1362, 1329, 1284, 1165, 1125, 1074; <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H), 8,56 (t, J=6,0, 1H), 8,12 (d, J=8,2, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,47 (m, 3H), 7,28-7,13 (m, 5H), 6,96-6,92 (m, 1H), 6,77 (d, J=8,0, 1H), 6,53 (d, J=7,5, 1H), 5,45 (d, J=6,0, 1H), 5,14 (d, J=9,2, 1H), 5,00 (d, J=9,2, 1H), 4,53-4,41 (m, 4H), 4,22 (dd, J=16,0, 6,0, 1H), 2,86-2,66 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 61,04; H, 5,44; N, 6,67. Знайдено: C, 61,03; H, 5,56; N, 6,51.

Приклад А5: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти флуор трифлуорметил-бензиламід



<sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,33 (s, 1H), 8,69 (t, J=5,6, 1H), 8,12-6,56 (m, 11H), 5,50 (d, J=6,0, 1H), 5,22 (d, J=9,3, 1H), 5,06 (d, J=9,3, 1H), 4,60-4,36 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 2,89-2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>4</sub>: C 59,34; H, 5,14; N, 6,49 S, 4,95. Знайдено: C, 59,06; H, 5,31; N, 6,22; S, 4,66.

Приклад А6: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-метокси-бензиламід

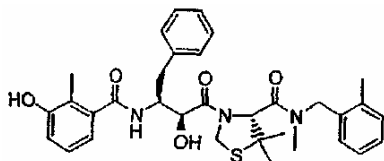


ІЧ (см<sup>-1</sup>) 3335, 2920, 1641, 1516, 1463, 1374, 1285, 1249, 1172, 1118; <sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H),



8,37 (t, J=5,5, 1H), 8,12 (d, J=8,2, 1H), 7,33-7,13 (m, 7H), 6,94 (t, J=7,7, 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,54 (d, J=7,0, 1H), 5,48 (d, J=6,6, 1H), 5,12 (d, J=9,2, 1H), 5,00 (d, J=9,2, 1H), 4,49-4,42 (m, 3H), 4,32 (dd, J=6,2, 14,8, 6, 1H), 4,09 (dd, J=14,8, 5,3, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,87-2,68 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup>+614,2301, знайдено 614,2305; Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,75H<sub>2</sub>O: C, 63,50; H, 6,41; N, 6,94. Знайдено: C, 63,65; H, 6,43; N, 6,74.

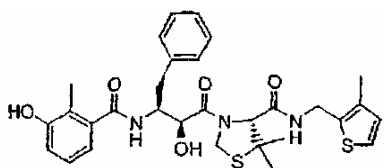
Приклад А7: 3-[2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-



5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти метил-(2-метил-бензил)-амід

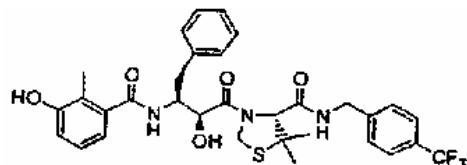
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (t, J=7,98, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,34-7,13 (m, 9H), 6,93 (t, J=7,9, 1H), 6,78 (d, J=7,7, 1H), 6,53 (d, J=7,1, 1H), 5,58 (d, J=6,8, 1H), 5,45 (d, J=7,0, 1H), 5,12 (dd, J=7,8, 8,2, 1H), 4,51-4,31 (m, 6H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0,37H<sub>2</sub>O: C, 66,45; H, 6,72; N, 7,15. Знайдено C, 66,34; H, 7,28; N, 7,45.

Приклад А8: 3-[2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти метил-(3-метил-тіофен-2-ілметил)-амід



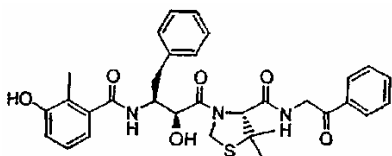
ІЧ (чистий або KBr см<sup>-1</sup>) 3150, 3000, 2942, 2187, 3712, 1600, 1567, 1505; <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,44 (t, J=7,98, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,93 (t, J=7,9, 1H), 6,78 (d, J=7,7, 1H), 6,53 (d, J=7,1, 1H), 5,45 (d, J=7,0, 1H), 5,12 (dd, J=7,8, 8,2, 1H), 4,51-4,31 (m, 4H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: розраховано C, 61,94; H, 6,06; N, 7,22. Знайдено C, 62,38; H, 6,23; N, 7,17.

Приклад А9: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-гоетил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-трифлуорметил-бензиламід



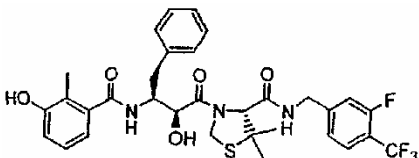
ІЧ (чистий см<sup>-1</sup>) 3343, 2931, 1543, 1530, 1454, 1326, 1122; <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H), 8,57 (t, J=5,0, 1H), 8,15 (d, J=8,4, 1H), 7,59 (d, J=8,2, 2H), 7,50 (d, J=8,2, 2H), 7,28-7,13 (m, 5H), 6,93 (t, J=7,5, 1H), 6,77 (d, J=7,7, 1H), 6,54 (d, J=7,3, 1H), 5,50 (s br, 1H), 5,15 (d, J=9,2, 1H), 5,02 (d, J=9,2, 1H), 4,47-4,21 (m, 5H), 2,85-2,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup> 652,2063, знайдено 652,2044; Розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0,25H<sub>2</sub>O: C, 60,60; H, 5,48; N, 6,63. Знайдено: C, 60,50; H, 5,29; N, 6,48.

Приклад А10: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-оксо-2-феніл-етил)-амід



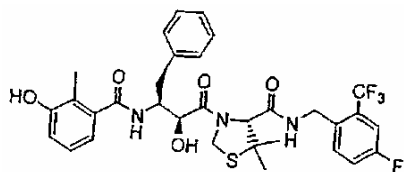
<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 8,36 (t, J=4,8, 1H), 8,15 (d, J=8,1, 1H), 7,98 (d, J=7,4, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,32-7,11 (m, 6H), 6,93 (t, J=7,9, 1H), 6,76 (d, J=7,9, 1H), 6,54 (d, J=7,5, 1H), 5,42 (d, J=6,4, 1H), 5,08 (d, J=9,3, 1H), 5,02 (d, J=9,0, 1H), 4,78-4,30 (m, 5H), 2,84-2,66 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>SNa (M+Na)<sup>+</sup> 612,2139, знайдено 612,2141.

Приклад А11: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-флуор-4-трифлуорметил-бензиламід



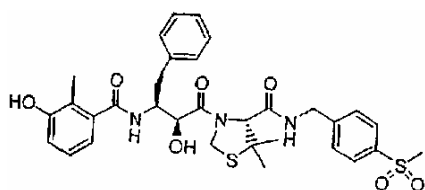
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,62 (t,  $J=5,9$ , 1H), 8,09-6,54 (m, 11H), 5,45 (s br, 1H), 5,18 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,03 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,55-4,00 (m, 5H), 4,45 (s, 1H), 2,86-2,49 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_4$ ; C, 59,34; H, 5,14; N, 6,49; S, 4,95. Знайдено: C, 59,14; H, 5,29; N, 6,21; S, 4,67.

Приклад A12: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метианоїл-аміно]-4-феніл-бутаноїл]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти-2-трифлуорметил-4-флуор-бензиламід



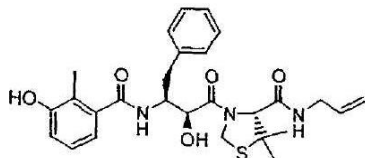
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,65 (t,  $J=5,9$ , 1H), 8,12-6,54 (m, 11H), 5,45 (d,  $J=6,9$ , 1H), 5,18 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,05 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,59-4,34 (m, 5H), 4,50 (s, 1H), 2,85-2,67 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_4$ ; C, 59,34; H, 5,14; N, 6,49; S, 4,95. Знайдено: C, 59,26; H, 5,35; N, 6,23; S, 4,69.

Приклад A13: 3-[2-Гідрокси-3-{3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно}-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-метансульфоніл-бензамід



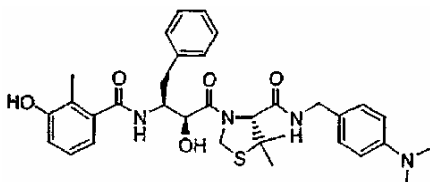
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,37 (t,  $J=5,5$ , 1H), 8,12 (d, 1H, y. 8,2, 1H), 7,33-7,13 (m, 7H), 6,94 (t, 1H,  $J=7,7$ , 1H), 6,84-6,79 (m, 3H), 6,54 (d, 1H,  $J=7,3$ , 1H), 5,48 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,12 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d, 1H,  $J=9,2$ , 1H), 4,49-4,42 (m, 3H), 4,32 (dd,  $J=14,8$ , 6,2, 1H), 4,09 (dd, 1H,  $J=14,8$ , 5,3, 1H), 3,47 (s, 3H), 2,87-2,68 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ ; C, 60,07; H, 5,83; N, 6,57. Знайдено: C, 60,25; H, 6,13; N, 6,74.

Приклад A14: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід



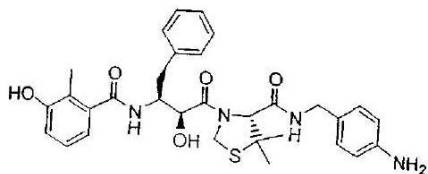
ІЧ (чистий  $\text{cm}^{-1}$ ) 3342, 2966, 1637, 1531, 1460, 1366, 1284, 1108;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,13-8,07 (m, 2H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,93 (t,  $J=7,9$ , 1H), 6,78 (d,  $J=7,7$ , 1H), 6,53 (d,  $J=6,0$ , 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,46 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,23-4,97 (m, 4H), 4,40 (m, 3H), 3,81-3,59 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ . розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  534,2039, знайдено 534,2062; Розраховано для 5: C, 63,38; H, 6,50; N, 8,21. Знайдено: C, 63,68; H, 6,57; N, 8,29.

Приклад A15: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-диметиламіно-бензиламід



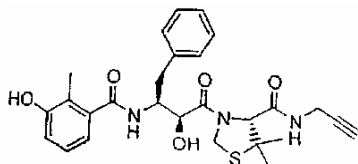
ІЧ (чистий  $\text{cm}^{-1}$ ) 3331, 2931, 1643, 1519, 1455, 1349, 1284;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 8,12 (d,  $J=7,1$ , 1H), 7,38-6,92 (m, 8H), 6,78 (l,  $J=7,9$ , 1H), 6,60 (d,  $J=8,6$ , 1H), 6,55 (d,  $J=7,3$ , 1H), 6,42 (d,  $J=8,2$ , 1H), 5,46 (d,  $J=6,0$ , 1H), 5,11 (d,  $J=9,3$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,45 (m, 3H), 4,25 (m, 1H), 4,03 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,87-2,73 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ . розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  627,2612, знайдено 627,2607.

Приклад A16: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-аміно-бензиламід



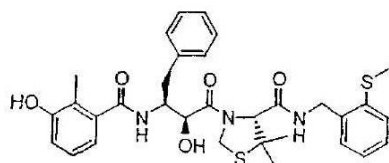
Блідо-жовтий твердий продукт темп.пл.=107-109°C: ІЧ ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3378, 2919, 1631, 1518, 1453, 1382, 1281, 1121;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,21 (t,  $J=6,0$ , 1H), 7,40-7,10 (m, 6H), 8,12 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,92 (d,  $J=8,4$ , 2H), 6,77 (d,  $J=7,2$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,2$ , 1H), 6,44 (d,  $J=8,4$ , 2H), 5,44 (d,  $J=6,0$ , 1H), 5,10 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,99 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,90 (s, 2H), 4,50-4,32 (m, 3H), 4,22-3,93 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,47, (s, 3H), 1,31 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 64,06; H, 6,33; N, 9,64. Знайдено: C, 64,17; H, 6,38; N, 9,60.

Приклад А17: 3-{2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл}-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти проп-2-ініламід



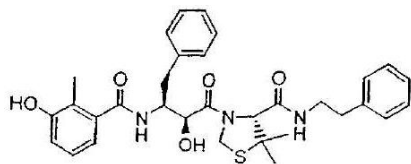
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,33 (sM 1H), 8,38 (t,  $J=5,5$ , 1H), 8,08 (d,  $J=8,3$ , 1H), 7,35-6,53 (m, 8H), 5,46 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,10 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,02 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,85 (m, 3H), 3,08 (t,  $J=2,5$ , 1H), 2,88-2,68 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 3H). Розраховано  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 63,63; H, 6,13; N, 8,24; S, 6,29. Знайдено: C, 63,50; H, 6,33; N, 7,81; S, 5,68.

Приклад А18: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїламіно]-4-феніл-бутаноїл]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-метилсульфаніл-феніл)-амід



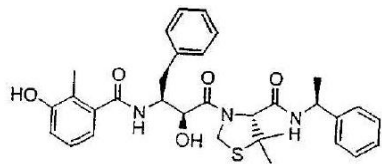
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,41 (t,  $J=5,7$ , 1H), 8,10 (d,  $J=8,3$ , 1H), 8,09-6,54 (m, 12H), 5,46 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,14 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,04 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,50-4,02 (m, 4H), 4,50 (s, 1H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$ : C, 63,24; H, 6,14; N, 6,91. Знайдено: C, 63,01; H, 6,30; N, 6,53.

Приклад А19: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти фенетил-амід



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,41 (s, 1H), 8,38 (t,  $J=4,8$ , 1H), 8,16 (d,  $J=8,1$ , 1H), 8,01 (d,  $J=7,4$ , 1H), 7,64 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,32-7,11 (m, 6H), 6,93 (t,  $J=7,9$ , 1H), 6,76 (d,  $J=7,9$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,42 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,10 (d,  $J=9,3$ , 1H), 5,05 (d,  $J=9,0$ , 1H), 4,80-4,32 (m, 5H), 2,84-2,66 (m, 4H), 1,80 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 66,76; H, 6,48; N, 7,30. Знайдено C, 66,50; H, 6,56; N, 7,23.

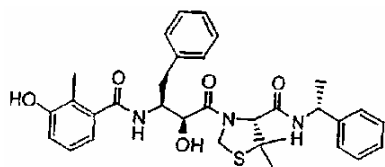
Приклад А20: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ((S)-1-феніл-етил)-амід



Білий твердий продукт темп.пл. 114-115°C: ІЧ (чистий  $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2971, 1643, 1531, 1451, 1372, 1284, 1211, 1107;  $^1\text{H}$ ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,45 (d,  $J=8,2$ , 1H), 8,19 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,32-7,18 (m, 10H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,76 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,36 (d,  $J=7,2$ , 1H), 5,08 (d,  $J=9,7$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,7$ , 1H), 4,95-4,85 (m, 2H), 4,48 (s, 1H) 4,45-4,30 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,36 (d,  $J=7,2$ , 3H), 1,30 (d,  $J=7,0$ , 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,24; H, 6,51; N, 7,24. Знайдено C, 66,30; H, 6,56; N, 6,89.

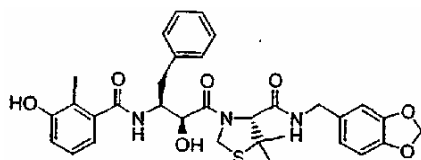
Приклад А21: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-

бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ((R)-1-феніл-етил)-амід



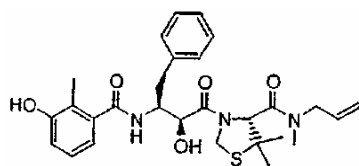
Білий твердий продукт: темп.пл. 114-115°C; ІЧ (чистий  $\text{cm}^{-1}$ ) 3299, 1643, 1583, 1520, 1454, 1377, 1284, 1104;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,36 (d,  $J=8,2$ , 1H), 8,15 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,44-7,13 (m, 10H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,75 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,52 (d,  $J=6,7$ , 1H), 5,38 (d,  $J=6,9$ , 1H), 5,15 (d,  $J=9,7$ , 1H), 4,99 (d,  $J=9,7$ , 1H), 5,28-4,74 (m, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,49-4,35 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,34 (d,  $J=7,0$ , 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ -0,25 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,24; H, 6,51; N, 7,24. Знайдено: C, 66,38; H, 6,52; N, 7,30.

Приклад A22: 3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-амід



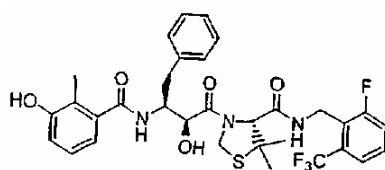
ІЧ (чистий або KBr  $\text{cm}^{-1}$ ) 3302, 2922, 2351, 2333, 1768, 1750, 1646, 1537;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,13 (d,  $J=7,9$ , 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,99-6,77 (m, 4H), 6,78 (d,  $J=7,7$ , 1H), 5,93 (d,  $J=7,1$ , 2H), 5,15 (d,  $J=7,0$ , 1H), 5,08 (d,  $J=7,8$ , 1H), 4,43 (d,  $J=9,32$ , 2H), 4,34 (m, 2H), 4,12 (d,  $J=6,18$ , 1H), 4,08 (d,  $J=6,08$ , 1H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,55 (s, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,39 (s, 3H); Розраховано  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ -0,65TFA-1,0 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 57,31; H, 5,44; N, 6,02. Знайдено: C, 57,58; H, 5,47; N, 5,85.

Приклад A23: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліл-метил-амід



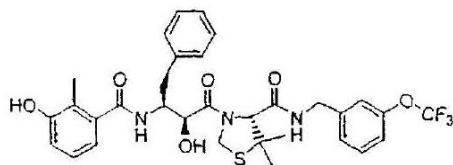
ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3380, 2943, 1637, 1460, 1284,  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,24 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,34-7,15 (m, 5H), 6,94 (t,  $J=7,5$ , 1H), 6,77 (d,  $J=7,7$ , 1H), 6,53 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,99 (m, 1H), 5,70-5,65 (m, 1H), 5,49-5,00 (m, 5H), 4,30-3,85 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,78-2,65 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  548,2190, знайдено 548,2178.

Приклад A24: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти флуор-трифлуорметил-бензиламід



$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,32 (t,  $J=6,0$ , 1H), 8,20 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,70-7,56 (m, 3H), 7,37 (d,  $J=6,9$ , 2H), 7,27 (t,  $J=7,5$ , 2H), 7,18 (t,  $J=7,4$ , 1H), 6,97 (t,  $J=7,0$ , 1H), 6,79 (d,  $J=7,0$ , 1H), 6,58 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,15 (d,  $J=9,0$ , 1H), 5,02 (d,  $J=9,0$ , 1H), 4,60-4,48 (m, 3H), 4,48-4,32 (m, 2H), 2,88-2,65 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$  розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_4\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  670,1969, знайдено 670,1999; Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_4$ -1 $\text{H}_2\text{O}$ , 0,3 TFA: C, 55,94; H, 5,08; N, 6,00. Знайдено: C, 55,74; H, 4,98; N, 5,94.

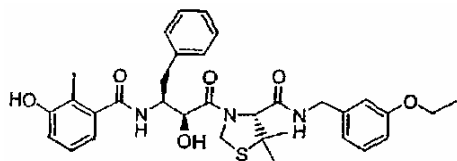
Приклад A25: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-трифлуорметокси-бензиламід



Білий твердий продукт темп.пл.=102-105°C, ІЧ ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3306, 2966, 1644, 1586 1520, 1216, 1166;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,53 (t,  $J=6,0$ , 1H), 8,12 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,40-7,13 (m, 9H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,77 (d,  $J=8,2$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,7$ , 1H), 5,48 (d,  $J=6,4$ , 1H), 5,13 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,46-3,97 (m, 5H), 2,87-2,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_3\text{O}_6\text{S}$ -0,25 $\text{H}_2\text{O}$ : C, 59,11; H,

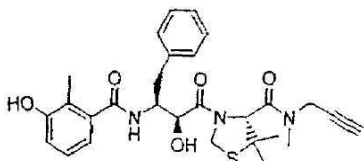
5,35; N, 6,46. Знайдено: C, 58,91; H, 5,40; N, 6,30.

Приклад A26: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-етокси-бензиламід



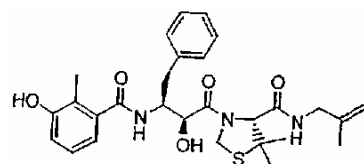
Білий твердий продукт темп.пл.=105-107°C, ІЧ (см<sup>-1</sup>) 3322, 3063, 2978, 1643, 1585 1538, 1454, 1354, 1265, 1159, 1050; <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,38 (s, 1H), 8,40 (t, J=5,6, 1H), 8,11 (d, J=8,2, 1H), 7,30-6,70 (m, 11H), 6,53 (d, J=7,5, 1H), 5,48 (d, J=5,9, 1H), 5,11 (d, J=8,9, 1H), 5,00 (d, J=8,9, 1H), 4,50-4,20 (m, 4H), 4,07 (dd, J=15,0, 5,3, 1H), 3,94 (dd, J=14,0, 6,9, 2H), 2,90-2,62 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,9, 3H); Розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S·0,75H<sub>2</sub>O; C, 64,01; H, 6,59; N, 6,79. Знайдено: C, 63,89; H, 6,27; N, 6,44.

Приклад A27: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти метил-проп-2-ініл-амід



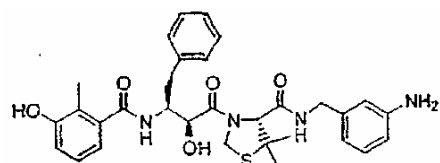
ІЧ (чистий, см<sup>-1</sup>) 3378, 1643, 1461, 1279, 1108, <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 8,21 (d, J=9,2, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 6,94 (t, J=7,7, 1H), 6,78 (d, J=8,1, 1H), 6,52 (d, J=7,0, 1H), 5,45 (d, J=6,8, 1H), 5,16 (d, J=9,2, 1H), 5,02 (d, J=9,2, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,47-4,13 (s, 3H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,88 (s, 1H), 2,79-2,50 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0,6H<sub>2</sub>O; C, 62,95; H, 6,45; N, 7,86. Знайдено: C, 62,95; H, 6,39; N, 7,69.

Приклад A28: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-метил-аліл)-амід



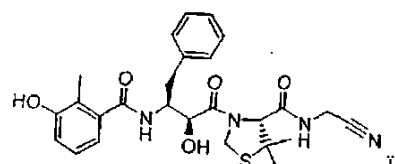
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,33, (s, 1H), 8,18-7,79 (m, 2H), 7,39-7,12 (m, 5H), 6,92 (t, J=8,1, 1H), 6,75 (d, J=8,1, 1H), 6,53 (d, J=7,0, 1H), 5,09 (d, J=9,2, 1H), 4,96 (d, J=9,2, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,81-3,49 (m, 4H), 2,85-2,65 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); Розраховано для C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S; C, 63,97; H, 6,71; N, 7,99. Знайдено: C, 63,85; H, 6,92; N, 7,65.

Приклад A29: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-аміно-бензиламід



ІЧ (чистий, см<sup>-1</sup>) 3401, 2943, 1643, 1525, 1461, 1373; <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,36 (s, 1H), 8,28 (t, J=8,0, 1H), 8,12 (d, J=8,9, 1H), 7,33-6,37 (m, 12H), 5,45 (d, J=7,0, 1H), 5,10 (d, J=8,9, 1H), 4,99 (d, J=8,9, 1H), 4,50-4,35 (m, 3H), 4,30-3,90 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,06 (s, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); Розраховано для C<sub>31</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·H<sub>2</sub>O; C, 63,57; H, 6,37; N, 9,57. Знайдено: C, 63,59; H, 6,38; N, 9,58.

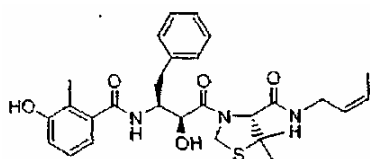
Приклад A30: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ціанометиламід



<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,34 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,42-7,19 (m, 5H), 6,94 (t, J=7,9, 1H), 6,81 (d, J=7,9, 1H), 6,62 (d, J=7,9, 1H), 5,22 (d, J=9,7, 1H), 5,05 (d, J=9,7, 1H), 4,61-4,36 (m, 4H), 3,01-2,71 (m, 4H), 1,84

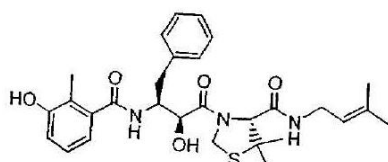
(s, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). Розраховано для  $C_{26}H_{30}N_4O_5S$ : C, 61,16; H, 5,92; N, 10,97. Знайдено: C, 61,24; H, 6,14; N, 10,62.

Приклад А31: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[(1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (Z)-бут-2-еніламід



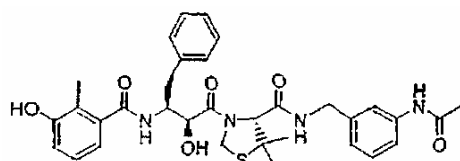
$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,35 (m, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,15-6,98 (m, 6H), 6,77 (d,  $J=7,7$ , 1H), 6,68 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,60-5,33 (m, 3H), 5,18 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,02 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,52-4,39 (m, 3H), 3,79-3,68 (m, 2H), 2,92-2,62 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,61 (d,  $J=6,9$ , 3H), 1,51 (s, 3H), 1,38 (s, 3H); Розраховано для  $C_{28}H_{35}N_3O_5S$ : C, 63,97; H, 6,71; N, 7,99. Знайдено: C, 63,73; H, 6,75; N, 7,83.

Приклад А32: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (3-метил-бут-2-еніл)-амід



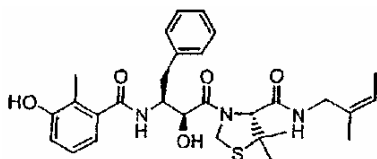
$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,33 (s, 1H), 8,19 (d,  $J=8,6$ , 1H), 7,96 (s br, 1H), 7,39-7,13 (m, 5H), 6,91 (t,  $J=7,6$ , 1H), 6,79 (d,  $J=7,9$ , 1H), 6,55 (d,  $J=7,1$ , 1H), 5,41 (m br, 1H), 5,21 (m, 2H), 5,02 (d,  $J=9,1$ , 1H), 4,57-4,37 (m, 3H), 3,79-3,61 (m, 2H), 2,90-2,71 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,63 (s, 6H), 1,52 (s, 3H), 1,40 (s, 3H); Розраховано для  $C_{29}H_{37}N_3O_5S$ : C, 64,54; H, 6,91; N, 7,79. Знайдено: C, 64,75; H, 6,82; N, 7,43.

Приклад А33: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-Феніл)-метаноїл)-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-ацетиламіно-бензиламід



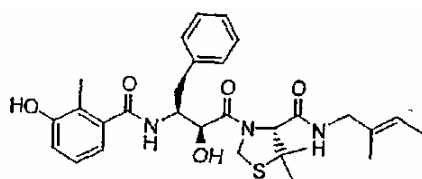
Білий твердий продукт темп.пл.=145-147°C; ІЧ (чистий,  $cm^{-1}$ ) 3373, 2919, 1637, 1514, 1461, 1361;  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,87 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,45-8,40 (m, 1H), 8,12 (d,  $J=7,9$ , 1H), 7,49-6,91 (m, 10H), 6,77 (d,  $J=7,9$ , 1H), 6,55 (d,  $J=7,9$ , 1H), 5,49 (d,  $J=7,0$ , 1H), 5,10 (d,  $J=9,3$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,44-3,95 (m, 5H), 2,90-2,62 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); Розраховано для  $C_{32}H_{28}N_4O_6S \cdot 1,5H_2O$ : C, 61,38; H, 6,40; N, 8,68. Знайдено: C, 61,49; H, 6,14; N, 8,35.

Приклад А34: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ((Z)-2-метил-бут-2-еніл)-амід



$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,16 (d,  $J=8,4$ , 1H), 8,00 (t,  $J=5,3$ , 1H), 7,36-7,13 (m, 5H), 6,94 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,77 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,53 (d,  $J=7,3$ , 1H), 5,37 (d,  $J=5,7$ , 1H), 5,24 (m, 1H), 5,12 (d,  $J=9,0$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,0$ , 1H), 4,48-4,39 (m, 3H), 3,71 (d,  $J=3,7$ , 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,61 (m, 6H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$  розраховано для  $C_{29}H_{37}N_3O_5SNa$  ( $M+Na$ ) $^+$  562,2346, знайдено 562,2360; Розраховано для  $C_{29}H_{37}N_3O_5S$ : C, 64,54; H, 6,91; N, 7,79. Знайдено C, 64,33; H, 6,92; N, 7,60.

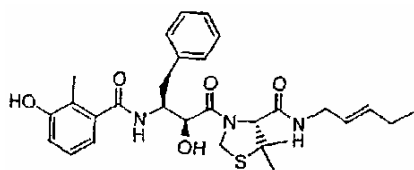
Приклад А35: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ((E)-2-метил-бут-2-еніл)-амід



$^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,11 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,96 (t,  $J=5,5$ , 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,94 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,77 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,53 (d,  $J=7,3$ , 1H), 5,44 (d,  $J=6,6$ , 1H), (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,10 (d,  $J=9,0$ , 1H), 4,98 (d,  $J=9,1$ ,

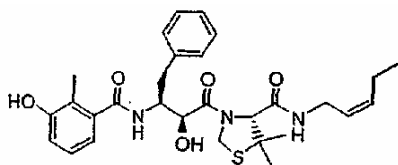
1H), 4,47-4,36 (m, 3H), 3,71 (dd, J=14,7, 6,6, 1H), 3,46 (dd, J=14,5, 4,8, 1H), 2,85-2,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,50 (m, 9H), (s, 3H); MC-BP (EPE) m/z розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 562,2346, знайдено 562,2220.

Приклад А36: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (E)-пент-2-еніламід



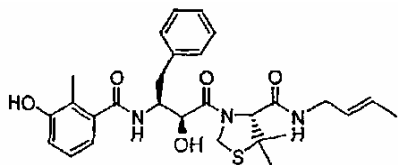
Білий твердий продукт темп.пл.=113-115°C; ІЧ (чистий, см<sup>-1</sup>) 3315, 2964, 1643, 1584, 1530, 1454, 1371, 1283, 1104, 969; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 8,11 (d, J=8,2, 1H), 8,02 (t, J=5,6, 1H), 7,33-7,13 (m, 5H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,76 (d, J=8,2, 1H), 6,52 (d, J=7,5, 1H), 5,66-5,56 (m, 1H), 5,43 (d, J=6,8, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 5,10 (d, J=8,9, 1H), 4,99 (d, J=8,9, 1H), 4,47-4,39 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,72-3,53 (m, 2H), 2,84-2,66 (m, 2H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,87 (t, J=7,3, 3H); Розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 63,48; H, 6,98; N, 7,66. Знайдено: C, 63,30; H, 7,00; N, 7,28.

Приклад А37: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (Z)-пент-2-еніламід



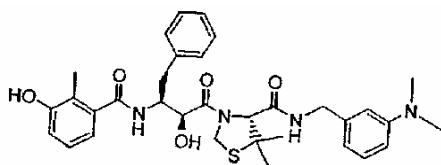
Білий твердий продукт темп.пл.=112-113°C; ІЧ (чистий, см<sup>-1</sup>) 3320, 2965, 1659, 1643, 1538, 1455, 1372, 1285, 1210, 1105, 1048; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,35 (s, 1H), 8,11 (d, J=7,9, 1H), 8,03 (t, J=5,3, 1H), 7,35-7,13 (m, 5H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,76 (d, J=8,1, 1H), 6,53 (d, J=7,3, 1H), 5,42 (d, J=6,7, 1H), 5,37-5,35 (m, 1H), 5,29-5,23 (m, 1H), 5,09 (d, J=9,2, 1H), 4,99 (d, J=9,2, 1H), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,80-3,62 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,90 (t, J=7,5, 3H); Розраховано для C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S·0,5H<sub>2</sub>O: C, 63,48; H, 6,98; N, 7,66. Знайдено: C, 63,60; H, 6,92; N, 7,48.

Приклад А38: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (E)-бут-2-еніламід



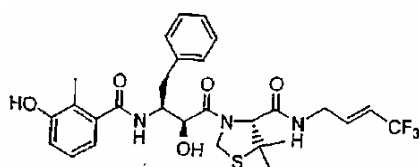
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,39 (s, 1H), 8,19 (m br, 1H), 8,03 (m br, 1H), 7,40-7,16 (m, 5H), 6,94 (t, J=7,1, 1H), 6,79 (d, J=7,7, 1H), 6,55 (d, J=7,5, 1H), 5,64-5,31 (m, 3H), 5,19 (d, J=9,2, 1H), 5,02 (d, J=9,2, 1H), 4,55-4,38 (m, 3H), 3,80-3,69 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,61 (s br, 3H), 1,51 (s, 3H); Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: C, 63,73; H, 7,07; N, 7,96. Знайдено: C, 63,41; H, 7,23; N, 7,71.

Приклад А39: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-диметиламіно-бензиламід



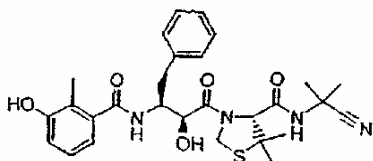
Білий твердий продукт: темп.пл.=105-106°C; ІЧ (чистий, см<sup>-1</sup>) 2219, 2966, 1732, 1644, 1585, 1531, 1494, 1454, 1373, 1264, 1047; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>): δ 9,37 (s, 1H), 8,33 (t, J=6,1, 1H), 8,08 (d, J=8,1, 1H), 7,32-6,52 (m, 12H), 5,54 (d, J=6,0, 1H), 5,10 (d, J=9,2, 1H), 4,99 (d, J=9,2, 1H), 4,43-4,31 (m, 4H), 4,03 (dd, J=15,3, 5,3, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,84-2,67 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). Розраховано для C<sub>33</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S·0,1H<sub>2</sub>O: C, 65,35; H, 6,68; N, 9,24. Знайдено: C, 65,49; H, 6,67; N, 9,30.

Приклад А40: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти ((E)-4,4,4-трифлуор-бут-2-еніл)-амід



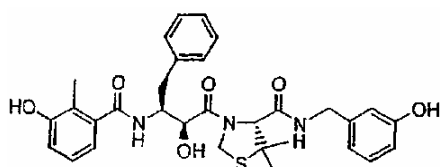
Біла піна; ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3332, 1661, 1641, 1584, 1531, 1443, 1280, 1119;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,32 (t,  $J=5,6$ , 1H), 8,15 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,35-7,12 (m, 5H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,77 (d,  $J=7,3$ , 1H), 6,52 (d,  $J=7,3$ , 1H), 6,49-6,40 (m, 1H), 6,08-6,00 (m, 1H), 5,49(d,  $J=6,4$ , 1H), 5,15 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 4,10-3,90 (m, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H). Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ : C, 58,02; H, 5,56; N, 7,25. Знайдено: C, 58,37; H, 5,70; N, 6,91.

Приклад А41: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (1-ціано-1,1-диметил-метил)-амід



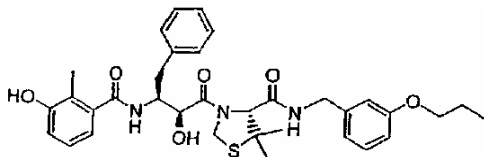
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,39 (s, 1H), 8,31-8,12 (m, 2H), 7,38-7,17 (m, 5H), 6,97 (t,  $J=7,3$  1H), 6,79 (d,  $J=7,7$ , 1H), 6,59 (d,  $J=7,4$ , 1H), 5,41 (m br, 1H), 5,21 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,58-4,35 (m, 3H), 2,85-2,62 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,62 (s, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,39 (s, 3H). Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ : C, 62,43; H, 6,36; N, 10,40. Знайдено: C, 62,12; H, 6,55; N, 10,13.

Приклад А42: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-гідрокси-бензиламід



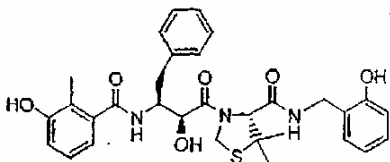
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  0,37 (8, 1H), 9,30 (s, 2H), 8,35 (t,  $J=5,9$ , 1H), 8,11 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,33-7,15 (m, 5H), 7,04 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,94 (t,  $J=7,9$ , 1H), 6,77 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,70-6,54 (m, 4H), 5,49 (s br, 1H), 5,11 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,43 (m, 3H), 4,27 (dd,  $J=15,2$ , 6,0, 1H), 4,07 (dd,  $J=15,0$ , 5,5, 1H), 2,88-2,67 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,33(s, 3H). Розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : C, 62,50; H, 6,26; N, 7,05. Знайдено: C, 62,66; H, 6,19; N, 6,83.

Приклад А43: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-пропокси-бензиламід



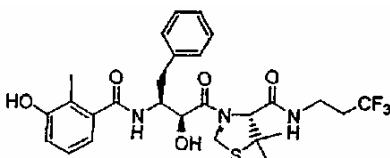
Біла піна; ІЧ ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3319, 2966, 1644, 1585, 1531, 1454, 1373, 1264, 1047;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,40 (t,  $J=5,8$ , 1H), 8,10 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,31-6,71 (m, 11H), 6,53 (d,  $J=7,3$ , 1H), 5,46 (d,  $J=6,4$ , 1H), 5,12 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,50-4,20 (m, 4H), 4,11-3,83 (m, 3H), 2,90-2,62 (m, 2H), LSI (s, 3H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,92 (t,  $J=7,3$  3H). Розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 65,42; H, 6,70; N, 6,73. Знайдено: C, 65,49; H, 6,67; N, 6,70.

Приклад А44: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-гідрокси-бензиламід



$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,50 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,33 (t,  $J=5,5$ , 1H), 8,14 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,32-7,12 (m, 6H), 7,04-6,91 (m, 2H), 6,76 (m, 2H), 6,68 (t,  $J=7,5$ , 1H), 6,54 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,46 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,13 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,47 (m, 3H), 4,28-4,19 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); MS-VP (EPE) m/z. розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ )<sup>+</sup> 578,2325, знайдено 578,2325.

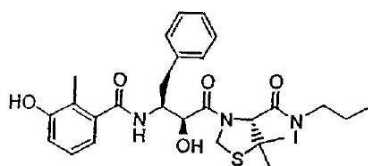
Приклад А45: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (3,3,3-трифлуор-пропіл)-амід





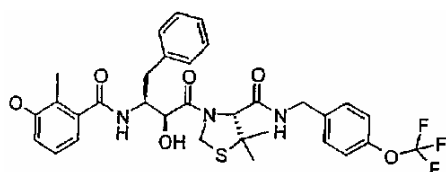
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,20 (t, J=5,5, 1H), 8,13 (d, J=8,2, 1H), 7,34-7,13 (m, 5H), 6,93 (J=7,7, 1H), 6,76 (d, J=8,1, 1H), 6,08 (d, J=7,5, 1H), 5,44 (d, J=6,8, 1H), 5,10 (d, J=9,2, 1H), 5,05 (d, J=9,2, 1H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ) m/z. розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  568,2093, знайдено 568,2118.

Приклад А46: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти метил-пропіл-амід



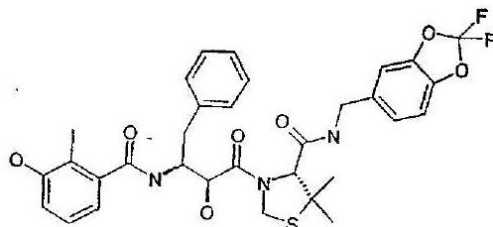
Білий твердий продукт: темп.пл.=108-110°C; ІЧ ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3325, 2964, 1637, 1522, 1456, 1372, 1284;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,6, 1H), 7,34-7,12 (m, 5H), 6,96-6,90 (m, 1H), 6,77-6,75 (m, 1H), 6,53-6,50 (m, 1H), 5,46 (d, J=6,4, 1H), 5,18-4,70 (m, 3H), 4,48-4,20 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,90-2,50 (m, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,80-1,77 (m, 2H), 1,56 (s, 3H), 1,56-1,36 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 0,79 (t, J=7,5, 3H). Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}-1,0\text{H}_2\text{O}$ : С, 61,63; Н, 7,20; N, 7,60. Знайдено: С, 62,03; Н, 6,93; N, 7,33.

Приклад А47: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 4-трифлуорметокси-бензиламід



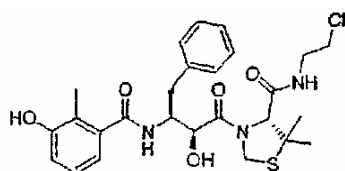
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,51 (t, J=5,9, 1H), 8,13 (d, J=7,3, 1H), 7,39 (d, J=8,6, 1H), 7,32-7,10 (m, 5H), 7,00-6,90 (m, 1H), 6,76 (d, J=8,2, 1H), 6,53 (d, J=7,3, 1H), 5,49 (d, J=6,6, 1H), 5,14 (d, J=9,3, 1H), 5,00 (d, J=9,3, 1H), 4,49-4,37 (m, 4H), 4,17 (dd, J=15,0, 5,7, 1H), 2,90-2,64 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,32 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)m/z. розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  646,2199, знайдено 646,2184.

Приклад А48: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-Феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-дифлуор-бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-амід



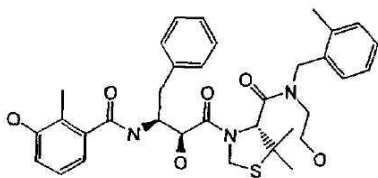
$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,55 (t, J=5,8, 1H), 8,14 (d, J=8,4, 1H), 7,29-7,11 (m, 8H), 6,94 (t, J=7,8, 1H), 6,77 (d, J=7,9, 1H), 6,54 (d, J=7,4, 1H), 5,58 (d, J=8,2, 1H), 5,17 (d, J=9,2, 1H), 5,02 (d, J=9,2, 1H), 4,49-4,39 (a, 3H), 4,43 (s, 1H), 4,21 (dd, J=5,4, 15,3, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,71 (dd, J=13,5, 10,7, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  642,2086. знайдено 642,2099: Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{33}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ : С, 59,90; Н, 5,18; N, 6,55. Знайдено: С, 60,01; Н, 5,27; N, 6,29.

Приклад А49: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-хлор-етил)-амід



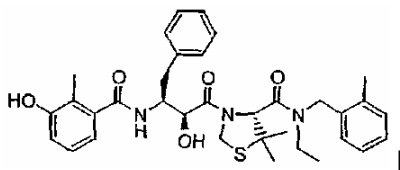
$^1\text{H}$ НМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,31 (t, 1H, J=5,5), 8,17 (d, 1H, J=8,4), 7,37-7,16 (m, 5H), 6,96 (t, 1H, J=7,9), 6,79 (d, 1H, J=8,1), 6,55 (d, 1H, J=7,5), 5,47 (d, 1H, J=6,8), 5,11 (d, 1H, J=9,3), 5,03 (d, 1H, J=9,3), 4,50-4,45 (m, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,64-3,58 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 2H), 2,86-2,69 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,40 (s, 3H). Точну масу розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{SCl}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  534,1829, знайдено 534,1841.

Приклад А50: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти (2-гідроксіетил)-(2-метил-бензил)-амід



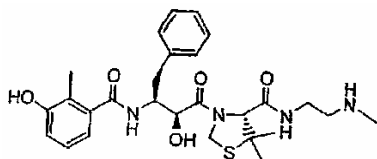
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,29 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,42-6,87 (m, 10H), 6,78 (d,  $J=7,1$ , 1H), 6,55 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,44 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,26 (d,  $J=10,0$ , 1H), 5,08 (s, 1H), 5,04 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,82-4,67 (m, 2H), 4,55-4,24 (m, 3H), 3,67 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,45 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{SF}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  620,2794, знайдено 620,2798; Розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,03; Н, 6,80; N, 6,59. Знайдено: С, 63,66; Н, 6,40; N, 6,59.

Приклад А51: 3-[2-Гідрокси-3-{3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно}-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти метил-(2-етил-бензил)-амід



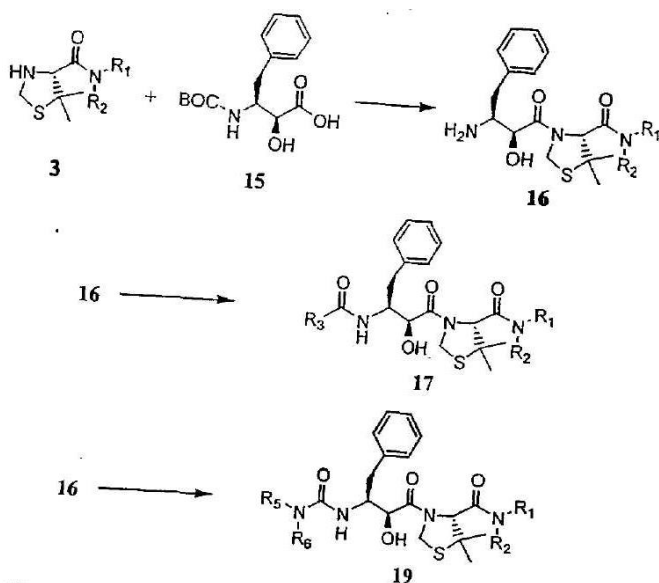
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,45 (t,  $J=7,99$ , 1H), 8,10 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,41-6,91 (m, 12H), 6,62 (d,  $J=7,8$ , 1H), 5,41 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,12 (dd,  $J=8,1$ , 7,8, 1H), 4,44-4,35 (m, 3H), 4,42 (s, 1H), 2,91-2,67 (m, 2H), 2,54-2,21 (q,  $J=6,89$ , 2H), 2,1 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,56 (t,  $J=6,90$ , 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : С (62,34), Н (6,43), N (6,23), знайдено С (62,72), Н (6,52), N (5,97). МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$  604,2845, знайдено 604,2845.

Приклад А52: 3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл]-5,5-диметил-тіазолідин-карбонової кислоти (2-метиламіно-етил)-амід



Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,40 (s, 1H), 8,45-8,01 (m, 1H), 7,41-7,13 (m, 12H), 6,98 (t,  $J=7,8$ , 1H), 6,78 (d,  $J=6,85$ , 1H), 6,55 (d,  $J=6,99$ , 1H), 5,41 (m, 1H), 5,12-4,98 (m, 2H), 4,44-4,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,91-2,67 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,66 (q,  $J=8,2$ , 4H), 1,34 (s, 3H); ( $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,50\text{H}_2\text{O}$ ) розраховано С (60,31), Н (6,94), N (10,42), знайдено С (60,59), Н (6,50), N (8,08) МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано 556,2771, знайдено 556,2770.

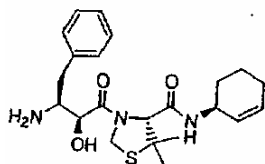
Загальний спосіб В



Аміди загальної структури 3 (синтезували як у способах розділу А) сполучають з Вос-захищеною кислотою 15, та піддають дії метансульфонової кислоти, отримуючи аміни 16. Піддавання амінів 16 умовам позначених реакцій, дало серію амідів 17 та сечовин 19.

Синтез амінів загального типу 16.

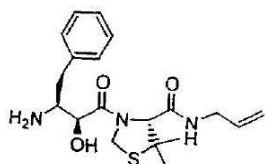
16a



Названу сполуку отримували так. (R)-5,5-Диметил-тіазолідин-3,4-дикарбонової кислоти 3-трет-бутиловий естер **1** (1,95г, 7,47ммоль) розчиняли у EtOAc (25мл) та охолоджували до 0°C. Дифенілхлорфосфат (1,71мл, 8,23ммоль) додавали, а потім TEA (1,14мл, 8,23ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години та обробляли (S)-Циклогекс-2-еніламіном (0,8г, 8,23ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі далі розподіляли між 1Н НСІ (25мл) та EtOAc (30мл). Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> розсолом сушили натрій сульфатом та концентрували до жовтого масла. Утворене масло (2,54г, 7,47ммоль) розчиняли у EtOAc (30мл) та далі охолоджували до 0°C. Метансульфонову кислоту (2,27мл, 33,62ммоль) додавали та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин далі при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш знов охолоджували до 0°C та гасили 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30мл) далі екстрагували EtOAc (30мл). Органічний шар промивали розсолом сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі отримуючи жовте масло **3**. Утворене жовте масло (1,86г, 7,74ммоль) розчиняли у EtOAc (77мл). Додавали VOC-АНРВА **4** (2,29г, 7,74ммоль), а потім НОВт (1,0 S г, 7,74ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години далі охолоджували до 0°C. DCC (1,60г, 7,74ммоль) додавали повільно як розчин у EtOAc (30мл). Суміші давали до поступово нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат промивали 1Н НСІ (40мл) насиченим NaHCO<sub>3</sub> (40мл) розсолом (40мл) сушили натрій сульфатом та концентрували отримуючи сирий білий твердий продукт (забруднено DCU). DCU видаляли флеш-хроматографією (30% до 50% EtOAc у гексанах) отримуючи білий твердий продукт (**4**г, 7,73ммоль), який розчиняли у EtOAc (30мл) та далі охолоджували до 0°C. Метансульфонову кислоту (2,35мл, 34,76ммоль) додавали та розчин перемішували при 0°C протягом 15 хвилин далі при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш знов охолоджували до 0°C та гасили 10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (35мл) далі екстрагували EtOAc (30мл). Органічний шар промивали розсолом сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі отримуючи матеріал, який перекристалізовували з суміші 60% EtOAc у гексанах отримуючи названу сполуку (2,4 г, 80%) як білий твердий матеріал. <sup>1</sup>H ЯМР(ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,21 (d, J=8,1, 1H), 7,31-7,17 (m, 5H), 5,80 (d, J=5,6, 1H), 5,52-5,48 (m, 2H), 5,30-5,25 (m, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,21-4,00 (m, 3H), 3,15-2,70 (m, 2H), 2,50-2,00 (m, 2H), 2,00-1,00 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,31 (s, 3H); Розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S: C, 63,28; H, 7,48; N, 10,06. Знайдено: C, 63,40; H, 7,20; N, 9,98.

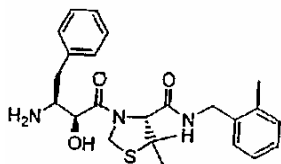
Наступні аміни а-г синтезували вищенаведеними специфічними способами, використовуючи потрібні аміни.

16a

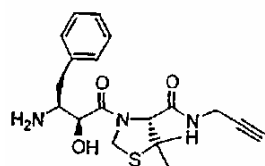


<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,36 (t, J=6,0, 1H), 7,36-7,14 (m, 5H), 5,70 (m, 1H), 5,34 (s br, 1H), 5,12 (d, J=17,0, 1H), 4,96-4,88 (m, 3H), 4,34 (s, 1H), 4,10 (d, J=7,0, 1H), 3,80-3,55 (m, 2H), 3,06 (d, J=13,0, 1H), 2,87 (t, J=9,0, 1H), 2,38 (dd, J=13,0, 10,0, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

16b



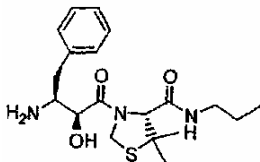
16c



<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,69 (t, J=5,3, 1H), 7,34-7,14 (m, 5H), 5,34 (s br, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,08 (d, J=7,0, 1H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,07 (dd, J=13,4, 2,5, 3H), 2,96 (t, J=2,6, 1H), 2,88, (ddd, J=9,8, 8,0, 2,8, 1H),

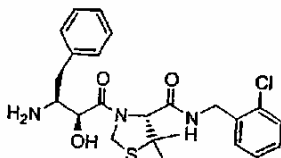
2,37 (dd, J=13,2, 9,9, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

**16d**



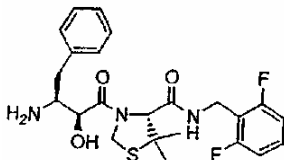
<sup>1</sup>НЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,13 (t, J=5,4, 1H), 7,35-7,15 (m, 5H), 5,28 (d, J=8,1, 1H) 4,79 (m, 2H), 4,27 (s, 1H), 4,07 (t, J=7,1, 1H), 3,10-2,71 (m, 4H), 2,37 (dd, J=13,2, 9,9, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,77 (t, J=7,4, 3H).

**16e**

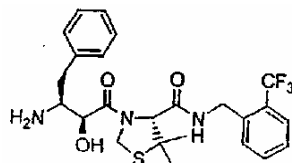


вихід: 84%; МС (APCI, m/z): 461, 463 (M+H)

**16f**

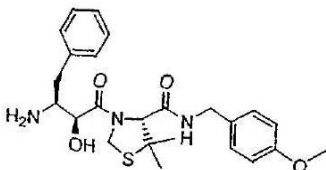


Вихід: 93%; МС (APCI, m/z): 464 (M+H).  
16g



Вихід: 86%; МС (APCI, m/z): 496 (M+H).

**16h**



вихід: 87% МС-APCI (m/z+): 458.

Синтез кінцевих продуктів загального типу 17 з 16a-h,

Загальні способи:

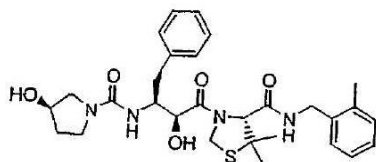
Утворення амиду - До розчину кислоти аміну 16 та НОВТ у дихлорметані додавали EDC та розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин концентрували у вакуумі та залишок розчиняли в етилацетаті та невеликій порції води. Розчин промивали насиченим NH<sub>4</sub>Cl або 0,5N HCl (2x), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2x), розсолем (1x), сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Утворений залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі або препаративній ВЕРХ, отримуючи потрібний продукт.

Утворення сечовини №1 - Відповідний амін та ізоціанат (1,1-1,2екв.) розчиняли у дихлорметані та перемішували при кімнатній температурі під азотом (1,5 години - протягом ночі). Розчинник далі видаляли у вакуумі та утворений залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі або препаративній ВЕРХ отримуючи потрібний продукт.

Утворення сечовини №2 - Відповідний амін розчиняли у дихлорметані та обробляли дмзпропілетиламіном (1,5екв.) та фосгеном (1екв. 20% розчин у толуолі) при -78°C. Утворений розчин гріли до кімнатної температури та обробляли аміном загальної структури 16. Утворений залишок піддавали флеш-хроматографії на силікагелі або препаративній ВЕРХ отримуючи потрібний продукт.

Специфічний Синтез Сечовин

Приклад В1: 3-(2-гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-піролідиніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід

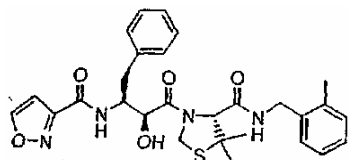


(R)-Піролідин-3-ол (0,21г, 2,40ммоль) розчиняли у висушеному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15мл) та охолоджували до  $-78^\circ\text{C}$  під аргонем з магнітним перемішуванням. До цього розчину додавали днізпропілетиламін (0,63мл, 3,63ммоль), а потім фосген як 20% розчин у толуолі (1,2мл, 2,40ммоль). Утворений жовтий розчин перемішували протягом 20 хвилин  $-78^\circ\text{C}$ , далі давали нагрітися до кімнатної температури. Розчин концентрували та знов розчиняли у висушеному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5мл) та ТГФ (5мл). До цього додавали діізопропілетиламін (0,31мл, 1,81ммоль), а потім 16с. Результат перемішували протягом 16 годин при  $23^\circ\text{C}$ , далі розбавляли EtOAc (50мл). Суміш промивали послідовно 10% лимонною кислотою (1×50мл) насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (1×50мл),  $\text{H}_2\text{O}$  (1×50мл). Органіку сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували. Залишок очищали флеш-хроматографією на колонці (5% MeOH у EtOAc) отримуючи названу сполуку (0,12г, 18%) як білу піну.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,38 (t, J=5,7, 1H), 7,34-7,09 (m, 10H), 5,99 (d, J=8,3, 1H), 5,04 (d, J=9,5, 1H), 4,96 (d, J=9,5, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 3H), 4,22-3,83 (m, 4H), 3,29-3,04 (m, 3H), 2,77-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,82-1,69 (m, 2H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  577,2455, знайдено 577,2440. Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ; C, 58,96; H, 7,17; N, 9,48; S, 5,43. Знайдено: C, 58,90; H, 6,40; N, 9,23; S, 5,24.

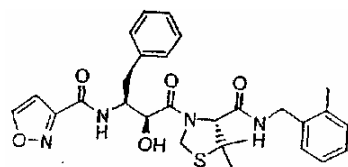
Наступні приклади отримували вищенаведеним відповідним специфічним способом, використовуючи потрібний фрагмент Р2.

Приклад В2: ізоксазол-5-карбонової кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



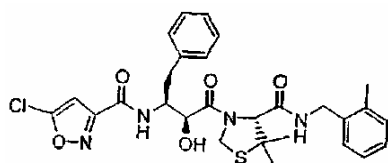
Білий твердий продукт темп.пл.=82-84 $^\circ\text{C}$ , ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3313, 2967, 1656, 1538, 1454, 1372, 1283, 1211, 1108, 916.  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,91 (d, J=8,6, 1H), 8,67 (d, J=2,0, 1H), 8,35 (t, J=5,0, 1H), 7,31-7,08 (m, 9H), 7,03 (d, J=2,0, 1H), 5,63 (d, J=6,9, 1H), 5,02 (d, J=8,6, 1H), 4,97 (d, J=8,6, 1H), 4,60-4,30 (m, 4H), 4,14-4,00 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  559,1986, знайдено 559,1994; Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ; C, 61,63; H, 6,10; N, 10,27. Знайдено: C, 61,40; H, 5,91; N, 9,97.

Приклад В3: ізоксазол-3-карбонової кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



Білий твердий продукт: ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3436, 1643, 1537, 1425, 1378;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,03 (s, 1H), 8,66 (d, J=8,7, 1H), 8,32 (t, J=5,3, 1H), 7,30-7,11 (m, 9H), 6,79 (s, 1H), 5,67 (d, J=6,8, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,47-4,32 (m, 4H), 4,09 (dd, J= 5,0, 5,0, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (m, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  559,1986, знайдено 559,1980.

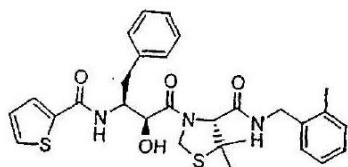
Приклад В4: 5-Хлор-ізоксазол-3-карбонової кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



Білий твердий продукт: ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3320, 2969, 1657, 1547, 1434, 1372, 1266;  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,74 (d, J=8,2, 1H), 8,29 (t, J=5,5, 1H), 7,28-7,08 (m, 9H), 6,90 (s, 1H), 5,72 (d, J=7,1, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,44 (m, 3H), 4,32 (dd, J=15,2, 6,0, 1H), 4,09 (dd, J= 15,2, 4,6, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5\text{SClNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  593,1596, знайдено 593,1569.

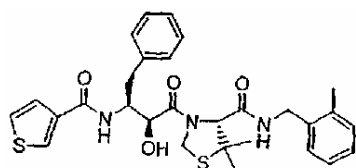
Приклад В5: (R)-3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-4-феніл-3-[(1-тіофен-2-іл-метаноїл)-аміно]-бутаноїл]-5,5-диметил-

тіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



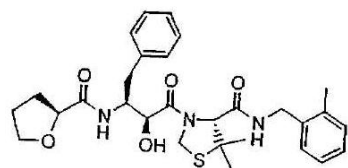
Білий твердий продукт: темп.пл.=98-101°C; ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3416, 1644, 1538, 1455, 1372, 1291, 1107;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,56 (d,  $J=8,0$ , 1H), 8,38 (t,  $J=4,8$ , 1H), 7,85 (d,  $J=3,5$ , 1H), 7,69 (d,  $J=4,8$ , 1H), 7,36-7,08 (m, 10H), 5,38 (d,  $J=7,2$ , 1H), 5,10 (d,  $J=8,8$ , 1H), 4,98 (d,  $J=8,8$ , 1H), 4,54-4,20 (m, 5H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  574,1805, знайдено 574,1818; Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ : C, 61,62; H, 6,15; N, 7,43. Знайдено: C, 61,31; H, 5,97; N, 7,28.

Приклад В6: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-4-феніл-3-[(1-тіофен-3-іл-метаноїл)-аміно]-бутаноїл)-5-диметилтіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



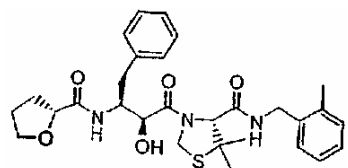
Білий твердий продукт: темп.пл.=98-100°C; ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3312, 3086, 2966, 1644, 1538, 1455, 1372, 1286, 1109;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,42-8,34 (a, 2H), 8,14 (m, 1H), 7,54-7,06 (m, 11H), 5,74 (d,  $J=9,3$ , 1H), 5,35 (d,  $J=6,8$ , 1H), 4,99 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,53 (d,  $J=3,0$ , 1H), 4,50 (s, 1H), 4,42 (dd,  $J=15,0$ , 7,0, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,15 (dd,  $J=15,0$ , 5,0, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^{4+}$  574,1805, знайдено 574,1789; Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\cdot 1\text{H}_2\text{O}$ : C, 61,14; H, 6,19; N, 7,38. Знайдено: C, 60,74; H, 5,90; N, 7,15.

Приклад В7: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-4-феніл-3-[(S)-1-тетрагідро-фуран-2-іл-метаноїл)-аміно]-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



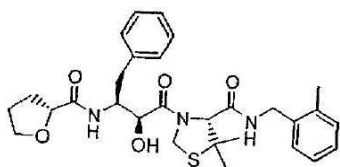
Білий твердий продукт: темп.пл.=82-84°C, ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3314, 2969, 3651, 1531, 1456, 1372, 1109, 1071;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,35 (t,  $J=6,0$ , 1H), 7,60 (d,  $J=9,2$ , 1H), 7,31-7,09 (m, 9H), 5,45 (d,  $J=6,8$ , 1H), 4,97 (d,  $J=9,5$ , 1H), 4,93 (d,  $J=9,5$ , 1H), 4,46 (s, 1H), 4,41-4,07 (m, 4H), 3,77-3,65 (m, 3H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 1H), 1,49 (s, 3H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  562,2346, знайдено 562,2345; Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,48; H, 6,98; N, 7,66. Знайдено: C, 63,61; H, 6,85; N, 7,58.

Приклад В8: 3-(2-гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-піролідиніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-диметил-тіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



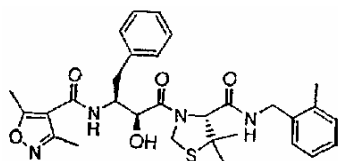
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8,38 (t,  $J=5,5$ , 1H), 7,34-7,09 (m, 10H), 5,99 (d,  $J=8,2$ , 1H), 5,04 (d,  $J=9,5$ , 1H), 4,96 (d,  $J=9,5$ , 1H), 4,49 (s, 1H), 4,48-4,38 (m, 3H), 4,35-4,16 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,29-3,04 (m, 3H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,83-1,65 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); МС-ВР (EPE)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  577,2455, знайдено 577,2473; Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ : C, 58,96; N, 9,48. Знайдено: C, 58,68; N, 9,11.

Приклад В9: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-4-феніл-3-[(R)-3-тетрагідро-фуран-2-іл-метаноїл)-аміно]-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



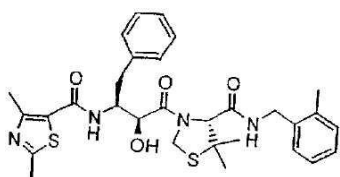
Білий твердий продукт: ІЧ (чистий,  $\text{cm}^{-1}$ ) 3324, 2959, 2873, 1724, 1651, 1526, 1455, 1372, 1289, 1073;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,35 (t,  $J=4,9$ , 1H), 7,77 (d,  $J=8,9$ , 1H), 7,52-7,09 (m, 9H), 5,51 (d,  $J=6,6$ , 1H), 4,97-4,89 (m, 2H), 4,52-3,66 (m, 8H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,99-1,63 (m, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{SNa}$  ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ) 562,2346, знайдено 562,2366. Розраховано для  $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : С, 64,01; Н, 6,95; N, 7,72. Знайдено: С, 64,20; Н, 6,90; N, 7,82.

Приклад В10: 3,5-Диметил-ізоксазол-4-карбонової кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



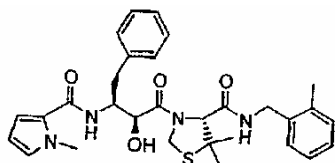
Вихід: 92%.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,38 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,04-7,35 (m, 10H), 5,52 (d, 1H), 5,09 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,53 (m, 1H), 4,5 (s, 1H), 4,48 15 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,7 (q, 1H), 2,26 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); ІЧ ( $\text{KBr}$  у  $\text{cm}^{-1}$ ): 3313, 1643, 1521, 743; МС (APCI,  $m/z$ ): 565 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 519,265;  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0,69\text{H}_2\text{O}$ . Розраховано С, 62,43; Н, 6,53; N, 9,71. Виявлено: С, 63,81; Н, 6,43; N, 9,92; ВЕРХ:  $R_f$  (хвилин.) 20,167; Чистота: 98%.

Приклад В11: 2,4-Диметил-тіазол-5-карбонової кислоти {1-бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



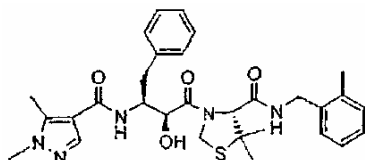
Вихід 80%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,35 (t, 1H), 3,14 (d, 1H), 7,0-7,35 (m, 10H), 5,48 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,4 (s, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); ІЧ ( $\text{KBr}$  у  $\text{cm}^{-1}$ ): 3310, 1641, 1534, 743; МС (APCI  $m/z$ ): 531 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 317, 265,259;  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\cdot 0,39\text{H}_2\text{O}$ . Розраховано С, 61,30; Н, 6,31; N, 9,53. Виявлено С, 62,04; Н, 6,25; N, 9,65; ВЕРХ  $R_f$  (хвилин.) 19,613; Чистота: 98%.

Приклад В12: (R)-3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-[(1-метил-1H-пірол-2-карбоніл)-аміно]-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



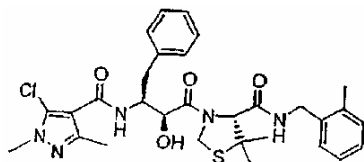
Вихід 82%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 8,35 (t, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,35-7,04 (m, 10H), 6,78 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (dd, 1H), 4,30 (m, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,8 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); ІЧ ( $\text{F}''$  1): 3324, 1639, 1538, 735; МС (APCI,  $m/z$ ): 549 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 503, 382, 285,  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_1\cdot 2,44\text{H}_2\text{O}$ . Розраховано С, 60,80; Н, 6,95; N, 9,45. Виявлено С, 65,67; Н, 6,61; N, 10,21; ВЕРХ  $R_f$  (хвилин.) 20,745; Чистота: 100%.

Приклад В13: (R)-3-[(2S,3S)-3-[(1,5-Диметил-1H-піразол-4-карбоніл)-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



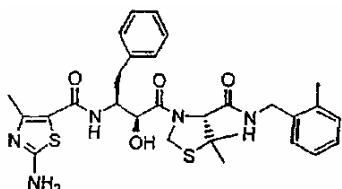
Вихід 68%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,30 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,31-7,04 (m, 10H), 6,30 (s, 1H), 5,48 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,30-4,48 (m, 4H), 4,17 (dd, 1H), 3,7 (s, 3H), 2,74 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ІЧ ( $\text{KBr}$  у  $\text{cm}^{-1}$ ) 3313, 1645 1532, 744; МС (APCI,  $m/z$ ): 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ), 300,272;  $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_1\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ . Розраховано: С, 62,86; Н, 6,69; N, 12,22. Виявлено: С, 63,92; Н, 6,62; N, 12,42; ВЕРХ  $R_f$  (хвилин.) 19,724; Чистота: 100%.

Приклад В14: 3-[(II)-3-[(5-Хлор-13-диметил-1H-піразол-4-карбоніл)-аміно]-2-гідрокси-4-фуніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



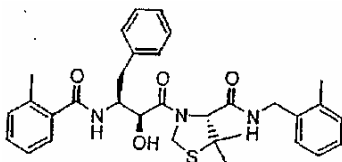
Вихід 92% <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,35, (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,30-7,0 (m, 10H), 5,44 (d, 1H), 4,96 (q, 2H), 4,48 (m, 1H), 4,35 (m, 2H), 4,13 (dd, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), ІЧ (KBr у см<sup>-1</sup>): 3438, 3313, 1693, 1649, 1513, 1372, 754; МС (APCI, m/z): 598 (M+H) 334,276, 174; C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>C<sub>11</sub>0,17 H<sub>2</sub>O. Розраховано: С, 59,93; Н, 6,09; Nl 1,65. Виявлено: С, 60,24; Н, 6,07; N, 11,71. ВЕРХ: Rf (хвилин.) 19,829; Чистота: 10%.

Приклад В15: 2-Аміно-4-метил-тіазол-5-карбонової кислоти {(S)-1-бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



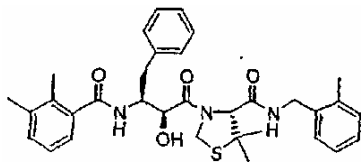
Вихід: 42% <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,48 (brs, 1H), 8,35 (біс, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35-7,04 (m, 9H), 6,91 (s, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,96 (q, 2H), 4,48-4,0 (m, 5H), 2,96 (m, 2H), 2,22 (2, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ІЧ (KBr у см<sup>-1</sup>): 3307, 1625, 1495; МС (APCI, m/z): 582 (M+H), 442, 318; C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Cl<sub>1</sub>. Розраховано: С, 60,13; Н, 6,5; N, 10,82. Виявлено: С, 59,87; Н, 6,06; N, 12,04; ВЕРХ: Rf (хвилин) 17,981; Чистота: 98%.

Приклад В16; 3-[2-Гідрокси-3-{2-метил-бензоїламіно}-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



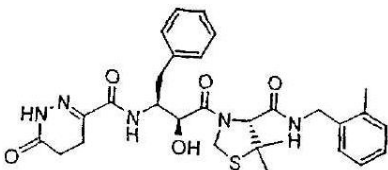
Вихід: 76%; <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,31 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,32-7,04 (m, 13H), 5,48 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,0 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,38 (dd, 2H), 4,09 (dd, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); ІЧ (KBr у см<sup>-1</sup>): 3309, 3641, 1520, 742; МС (APCI, m/z): 560 (M+H), 514,296, 265; C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub>0,64H<sub>2</sub>O Розраховано: С, 67,40; Н, 6,59; N, 7,37, Виявлено: С, 68,79; Н, 6,49; N, 7,52; ВЕРХ: Rf (хвилин.) 21,024; Чистота: 98%.

Приклад В17: 3-[3-{23-Диметил-бензоїламіно}-2-гідрокси-4-феніл-бутирил]-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



Вихід: 72%; <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,33 (t, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,35-6,83 (m, 12H), 5,48 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,48-4,30 (m, 4H), 4,09 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,70 (t, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ІЧ (KBr, см<sup>-1</sup>): 3307, 1640, 1515, 743; МС (APCI, m/z): 574 (M+H), 528, 310, 265; C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>1</sub> 0,54H<sub>2</sub>O Розраховано: С, 68,05; Н, 6,76; N, 7,21. Виявлено: С, 69,20; Н, 6,76; N, 7,34; ВЕРХ: Rf (хвилин.) 21,449; Чистота: 99%.

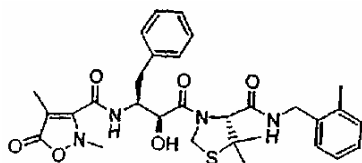
Приклад В18: 6-Оксо-1,4,5,6-тетрагідро-піридазин-3-карбонової кислоти (1-бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



Вихід: 67%, <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8,35 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,30-7,0 (m, 10H), 5,6 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,44 (s, 1H) 4,30 (m, 3H), 4,17 (dd, 1H), 2,78 (d, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,22 (s, 3H) 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); ІЧ (KBr у см<sup>-1</sup>): 3306, 1650, 1521, 742; МС (APCI, m/z): 566 (M+H), 520,265, C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>1</sub>0,7H<sub>2</sub>O. Розраховано: С, 60,23; Н, 6,34; N, 12,11. Виявлено: С, 61,57; Н, 6,24; N, 12,38. ВЕРХ: Rf (хвилин.) 18,455; Чистота: 97%.

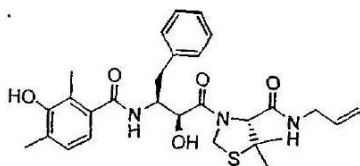


Приклад В19: 2,4-Диметил-5-оксо-2-дигідро-ізоксазол-3-карбонової кислоти (1-бензил-3-[5,5-диметил-4-{2-метил-бензилкарбамоїл}-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл)-амід



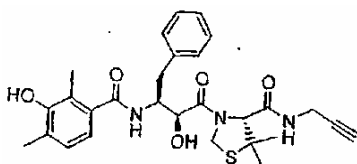
Вихід: 73%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,91 (d, 1H), 8,35 (t, 1H), 7,30-7,04 (m, 9H), 5,70 (d, 1H), 5,0 (d, 2H), 4,44 (s+m, 3H), 4,31 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 2,91 (s+m, 4H), 2,65 (t, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,30 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  (KBr у  $\text{cm}^{-1}$ ): 3325, 2932, 1729, 1649, 1527, 742; МС (APCI, m/z): 581 (M+H), 539, 493, 225;  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ . Розраховано: C, 62,29; H, 5,61; N, 9,19. Виявлено: C, 62,05; H, 6,25; N, 9,65; ВЕРХ: Rf (хвилин.) 19,638. Чистота: 100%.

Приклад В20: (R)-3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2,4-диметил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід



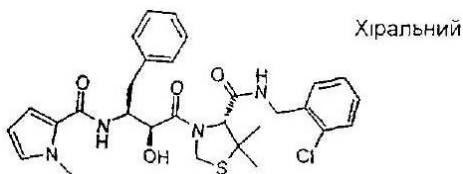
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,23 (s, 1H), 8,10-3,03 (m, 2H), 7,33-7,12 (m, 5H), 6,85 (d, J=7,7, 1H), 6,51 (d, J=7,7, 1H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,44 (d, J=6,8, 1H), 5,22-4,97 (m, 4H), 4,50-4,30 (m, 3H), 3,84-3,60 (m, 2H), 2,84-2,66 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  (M+H) $^+$  526,2376; знайдено 526,2380; Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,2\text{TFA}$ : C, 62,19; H, 6,47; N, 7,66. Знайдено: C, 62,27; H, 6,78; N, 7,26.

Приклад В21: 3-(2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2,4-диметил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти проп-2-ініламід



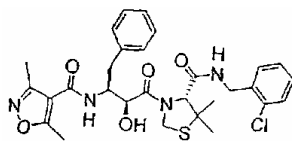
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  8,40 (t, J=5,4, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (d, J=8,2, 1H), 7,35-6,52 (m, 7H), 5,44 (d, J=6,8, 1H), 5,10 (d, J=9,1, 1H), 5,02 (d, J=9,1, 1H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,40 (s, 1H), 3,86 (s br, 2H), 3,08 (t, J=1,8, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  (M+H) $^+$  524,2219; знайдено 524,2219; Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,13; H, 6,43; 7,89; S, 6,02. Знайдено: C, 62,80; H, 6,64; N, 7,71; S, 5,69.

Приклад В22: 3-[2-Гідрокси-3-[(1-метил-1H-пірол-2-карбоніл)-аміно]-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-хлор-бензиламід



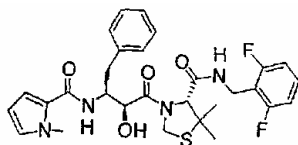
Вихід 50%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  6,40-7,40 (m, 11H), 6,00 (m, 1H), 4,20-5,20 (m, 7H), 3,71, 3,54 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 2H), 1,52 (d, J=2,0Гц, 3H), 1,32 25 (d, J=2,1Гц, 3H); МС (APCI, m/z): 570 (M+H).

Приклад В23: 3,5-Диметил-ізоксазол-4-карбонової кислоти {1-бензил-3-[4-(2-хлор-бензилкарбамоїл)-5,5-диметил-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл)-амід



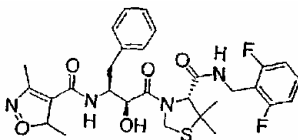
Вихід: 55%,  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ): 7,00-7,40 (m, 9H), 4,36-5,08 (m, 7H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,34, 2,25 (s, 3H), 2,18, 2,12 (s, 3H), 1,56 (d, J=8,5Гц, 3H), 1,35 (d, J=6,2Гц, 3H); МС (APCI, m/z): 586 (M+H),  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,42\text{H}_2\text{O}$ . Розраховано: C, 58,77; H, 5,75; N, 9,45. Виявлено: C, 58,37; H, 5,73; N, 9,19.

Приклад В24: 3-[2-Гідрокси-3-[(1-метил-1H-пірол-2-карбоніл)-аміно]-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2,6-дифлуор-бензиламід



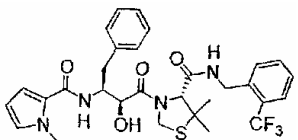
Вихід 75%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ): 6,40-7,40 (m, 10H), 6,00 (m, 1H), 4,20-5,20 (m, 7H), 3,64 3,61 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 2H), 1,52, 1,49 (s, 3H), 1,33 1,29 (s, 3H); МС (APCI, m/z): 571 (M+H),  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Розраховано: С, 61,04; Н, 5,65; N, 9,82. Виявлено: С, 60,86; Н, 5,94; N, 9,71.  
Приклад В25: 3,5-Диметил-ізоксазол-4-карбонової кислоти {1-бензил-3-[4-{2,6-дифлуор-бензилкарбамоїл}-5,5-диметил-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-амід



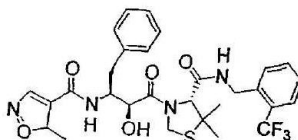
Вихід 75%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ): 6,60-7,40 (m, 8H), 4,26-5,08 (m, 7H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,32-2,28 (s, 3H), 2,16, 2,13 (s, 3H), 1,56 1,53 (s, 3H), 1,37, 1,34(s, 3H); МС (APCI, m/z): 587 (M+H);  $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ .  
Розраховано: С, 59,37; Н, 5,50; N, 9,55. Виявлено: С, 59,12; Н, 5,88; N, 9,50.

Приклад В26: 3-[2-Гідрокси-3-[(1-метил-1Н-пірол-2-карбоніл)-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-трифлуорбензиламід



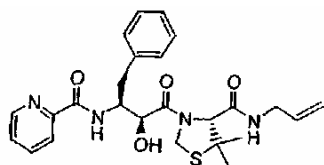
Вихід 83%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ): 6,40-7,60 (m, 11H), 6,00 (m, 1H), 4,20-5,20 (m, 7H), 3,70, 3,54 (s, 3H), 2,70-2,90 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,36, 1,29 (s, 3H). МС (APCI, m/z): 619 (M+H);  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ .  
Розраховано: С, 59,79; Н, 5,52; N, 9,30. Виявлено: С, 59,42; Н, 5,55; N, 9,06.

Приклад В27: 3,5-Диметил-ізоксазол-4-карбонової кислоти {1-бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-трифлуорметил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-амід



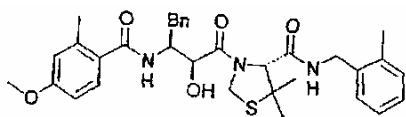
Вихід: 93%;  $^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ): 7,05-7,60 (m, 9H), 4,36-5,08 (m, 7H), 2,70-2,90 (m, 2H), 2,30, 2,21 (s, 3H), 2,15, 2,05 (s, 3H), 1,54, 1,52 (s, 3H), 1,39, 1,32 (s, 3H); МС (APCI, m/z): 619 (M+H);  $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Розраховано: С, 58,24; Н, 5,38; N, 9,06. Виявлено: С, 57,87; Н, 5,68; N, 9,02.

Приклад В28: N-[(1S,2S)-3-(4-алілкарбамоїл-5-диметил-тіазолідин-3-іл)-1-бензил-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-нікотинамід



Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,81 (d, J=8,6, 1), 8,77 (d, J=6,2, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,32-7,12 (m, 7H), 5,78 (m, 1H), 5,18 (m, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (m, 4H), 2,87-2,67 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{TFA}$ ) розраховано С (57,65), Н (6,36), N (10,19), знайдено С (57,73), Н (5,91), N (10,15). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 483,2075, знайдено 497,2066.

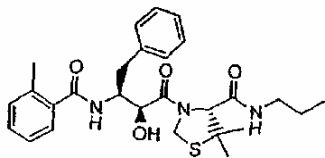
Приклад В29: 3-[2-Гідрокси-3-{4-метокси-2-метил-бензоїламіно}-4нфеніл-бутирил]-5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



Вихід: 56%.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  8,32 (t, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,23-7,19 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 5H), 6,69 (d, 2H), 5,46 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,36 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); МС-APCI (m/z+): 326, 590 (M+H). ВЕРХ: Rf(хвилин.) 21,26, Чистота: 100%;  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$ : розраховано: С, 66,40;

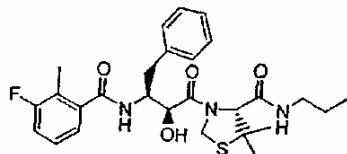
H, 6,72; N, 7,04, знайдено: C, 66,38; H, 6,71; N, 6,94.

Приклад В30: (R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-4-феніл-3-[(1-о-толіл-метаноїл)-аміно]-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти пропіл амід



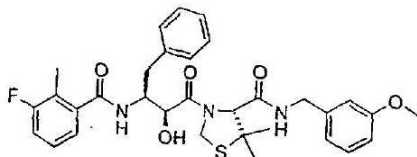
ІЧ (чистий  $\text{cm}^{-1}$ ) 3318, 2964, 1642, 1530, 1445, 1372,  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,21 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,90 (t,  $J=5,6$ , 1H), 7,35-7,07 (m, 9H), 5,45 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,09 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,01 (q,  $J=6,9$ , 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44-1,35 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,82 (t,  $J=7,5$ , 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  498,2424, знайдено 498,2427.

Приклад В31. (R)-3-((2S,3S)-3-[[1-(3-Флуор-метил-фенілметаноїл)-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти пропіл амід



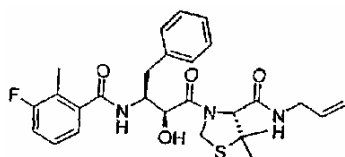
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,34 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,91 (t,  $J=5,9$ , 1H), 7,40-7,10 (m, 7H), 6,93 (d,  $J=6,9$ , 1H), 5,51 (d,  $J=6,2$ , 1H), 5,08 (d,  $J=8,8$ , 3H), 5,00 (d,  $J=8,8$ , 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,00 (dd,  $J=12,3$ , 5,9, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,40-1,34 (m, 2H), 1,34 (s, 3H), 0,82 (t,  $J=7,7$ , 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  516 2332, знайдено 516,2339.

Приклад В32: (R)-3-((2S,3S)-3-[[1-(3-Флуор-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 3-метокси-бензиламід



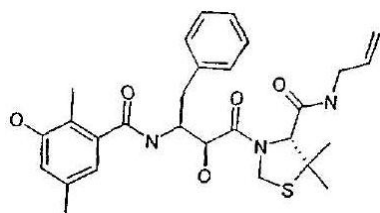
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,43 (t,  $J=5,9$ , 1H), 8,34 (d,  $J=8,1$ , 1H), 7,31-6,72 (m, 12H), 5,57 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,12 (d,  $J=9,3$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,3$ , 1H), 4,50-4,30 (m, 4H), 4,12 (dd,  $J=15,7$ , 5,9, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,95-2,62 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{SF}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  594,2434, знайдено 594,2438.

Приклад В33: (R)-3-((2S,3S)-3-[[1-(3-Флуор-2-метил-феніл)-метаноїл)-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід



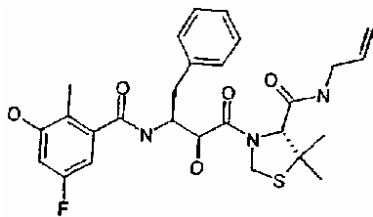
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,34 (d,  $J=8,3$ , 1H), 8,10 (t,  $J=5,7$ , 1H), 7,40-6,90 (m, 8H), 5,81-5,69 (m, 1H), 5,54 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,30-4,90 (m, 4H), 4,50-4,35 (m, 3H), 3,80-3,65 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 1,89 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  514,2182, знайдено 514,2176.

Приклад В34: 3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2,5-диметил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід



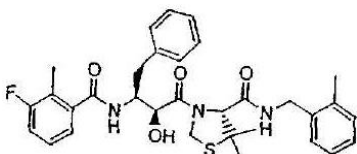
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,41 (brs, 1H), 5,20 (dd,  $J=17,2$ , 1,6, 1H), 5,11 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,02 (dd,  $J=10,2$ , 1,5, 1H), 5,00 (d,  $J=9,1$ , 1H), 4,46-4,37 (m, 3H), 3,79 (ddd,  $J=15,9$ , 5,5, 5,3, 1H), 3,63 (ddd,  $J=15,9$ , 5,4, 5,3, 1H), 2,82 (dd,  $J=13,9$ , 0,3, 1H), 2,71 (dd,  $J=13,6$ , 10,7, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}-0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 63,32; H, 6,76; N, 7,91. Знайдено: C, 63,35 H, 6,70; N, 7,71.

Приклад В35: 3-[(2S,3S)-3-(5-флуор-3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-2-гідрокси-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід



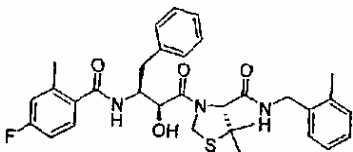
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,94 (s, 1H), 8,23 (d,  $J=8,2$ , 1H), 8,10 (t,  $J=5,6$ , 1H), 7,33-7,17 (m, 5H), 6,58 (dd,  $J=10,6$ , 2,5, 1H), 6,32 (dd,  $J=8,8$ , 2,5, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,54 (brs, 1H), 5,21 (dd,  $J=17,2$ , 1,7, 1H), 5,10 (d,  $J=9,1$ , 1H), 5,03 (dd,  $J=10,2$ , 1,5, 1H), 5,01 (d,  $J=9,1$ , 1H), 4,50-4,42 (m, 3H), 3,78 (ddd,  $J=15,9$ , 5,4, 5,4, 1H), 3,63 (ddd,  $J=15,9$ , 5,4, 5,3, 1H), 2,84 (dd,  $J=14,5$ , 3,3, 1H), 2,70 (dd,  $J=13,5$ , 10,3, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); Аналіз розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 60,61; H, 6,14; N, 7,85, знайдено: C, 60,63; H, 6,08; N, 8,7.

Приклад В36: (R)-3-((2S,3S)-3-[[1-(3-флуор-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-2-Гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



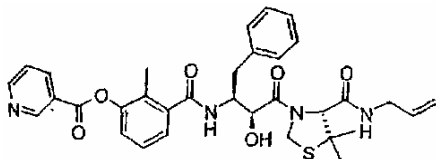
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,85-8,35 (m, 2H), 7,38-6,90 (m, 12H), 5,55 (d,  $J=5,9$ , 1H), 5,12 (d,  $J=9,2$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,58-4,32 (m, 4H), 4,10 (dd,  $J=15,0$ , 4,6, 1H), 2,92-2,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{FS}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  57,2489, знайдено 578,2486. Аналіз розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} \cdot 0,2\text{EtOAc}$ : C, 66,17; H, 6,37; N, 7,06, знайдено C, 66,30; H, 6,54; N, 6,74.

Приклад В37: (R)-3-((2S,3S)-3-[[1-(4-Флуор-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



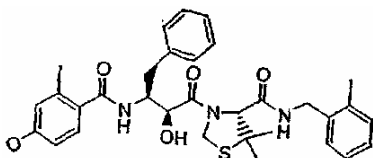
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  8,40-8,30 (m, 2H), 7,35-6,90 (m, 12H), 5,53 (d,  $J=6,8$ , 1H), 5,13 (d,  $J=9,0$ , 1H), 5,00 (d,  $J=9,0$ , 1H), 4,48 (s, 1H), 4,47-4,45 (m, 2H), 4,38 (dd,  $J=15,0$ , 5,9, 1H), 4,10 (dd,  $J=15,0$ , 4,8, 1H), 2,90-2,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$  розраховано  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  578,2463, знайдено 578,2489.

Приклад В38: Нікотинової кислоти 3-[(1S,2S)-3-[(R)-4-алілкарбамоїл-5,5-диметил-1-бензил-2-гідрокси-3-оксо-пропілкарбамоїл]-2-метил-феніл



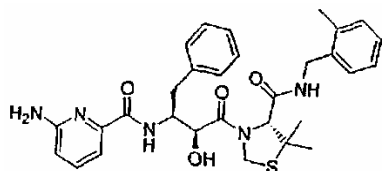
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  9,26 (dd,  $J=2,0$ , 0,9, 1H), 8,90 (dd,  $J=5,6$ , 2,0, 1H), 8,47 (dt,  $J=7,9$ , 2,0, 1H), 8,40 (d,  $J=8,2$ , 1H), 8,1 (t,  $J=5,7$ , 1H), 7,65 (ddd,  $J=7,9$ , 5,6, 0,9, 1H), 7,40-7,10 (m, 8H), 5,82-5,68 (m, 1H), 5,6 (d,  $J=6,2$ , 1H), 5,30-4,90 (m, 4H), 4,5,40 (m, 2H), 4,40 (s, 3,80-3,70 (m, ), 3,00-2,60 (m, 2H), 1,85 (s, 3H), M9 (s, 3H), 1,34 (3H).

Приклад В39: (R)-3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-(4-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО)  $\delta$  9,55 (s, 1H), 8,32 (t,  $J=4,9$ , 1H), 8,00 (d,  $J=8,4$ , 1H), 7,36-7,00 (m, 10H), 6,54-6,48 (m, 2H), 5,44 (d,  $J=6,6$ , 1H), 5,13 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,99 (d,  $J=9,2$ , 1H), 4,50-4,32 (m, 4H), 4,11 (dd,  $J=15,0$ , 4,8, 1H), 3,50-2,80 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,33 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,24; H, 6,51; N, 7,24. Знайдено: C, 66,25; H, 6,55; N, 7,35.

Приклад В40: 6-Аміно-піридин-2-карбоної кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



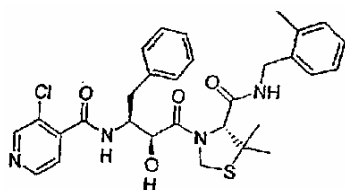
$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,44 (d, m,  $J=5,6$ ), 8,36 (d, m,  $J=9,3$ ), 7,69-7,49 (t, m,  $J=7,7$ ), 7,34-7,06 (m, 10H), 6,61 (d, 1H,  $J=8,4$ ), 6,27 (br s, 2H), 5,47 (d, 1H,  $J=7,1$ ), 5,00 (m, 2H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,50 (s, 1H), 4,38 (dd, 1H,  $J=6,4$ , 15,2), 4,19 (dd, 1H,  $J=4,6$ , 14,7), 2,87-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,38 (s, 3H). Точну масу розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  562,2488, знайдено 562,2493.

Приклад В41: {(1S,2S)-1-Бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-2,3-дихлор-ізонікотинамід



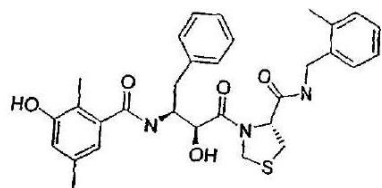
$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (d, 1H,  $J=8,42$ ), 8,40 (t, 1H,  $J=5,5$ ), 8,38 (d, 1H,  $J=4,8$ ), 7,30-7,08 (m, 10H), 5,58 (d, 1H,  $J=7,3$ ), 5,07 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 5,00 (d, 1H,  $J=8,8$ ), 4,54-4,50 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,16 (dd, 1H,  $J=5,1$ , 15,0), 2,89-2,85 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35s (s, 3H). Точну масу розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}_2$ : ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  615,1600, знайдено 615,1581. Розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}_2$ : C, 58,54; H, 5,24; N, 9,10. Знайдено: C, 58,48; H, 5,10; N, 8,80.

Приклад В42: {(1S,2S)-1-Бензил-3-[(R)-5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-3-хлор-ізонікотинамід



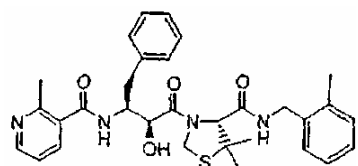
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,82 (d, 1H,  $J=8,6$ ), 8,62 (s, 1H), 8,52 (d, 1H,  $J=4,9$ ), 8,39 (d, 1H,  $J=5,1$ ), 7,29-7,09 (m, 10H), 5,54 (d, 1H,  $J=7,1$ ), 5,09 (d, 1H,  $J=9,0$ ), 4,99 (d, 1H,  $J=9,0$ ), 4,5-6,49 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H,  $J=5,1$ , 15,0), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H). Точну масу розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_4\text{SCl}$  ( $\text{M}$ ) $^+$  581,1989, знайдено 581,1983.

Приклад В43: (R)-3-[(2S3S)-2-Гідрокси-3-(3-гідрокси-2,5-диметил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-5-диметил-тіазолідин-4-карбоної кислоти 2-метил-бензиламід



$^1\text{H}$ ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,24 (s, 1H), 8,31 (t,  $J=5,6$ , 1H), 8,10 (d,  $J=8,2$ , 1H), 7,34-7,09 (m, 9H), 6,60 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,42 (brs, 1H), 5,14 (d,  $J=9,1$ , 1H), 5,01 (d,  $J=9,1$ , 1H), 4,50 (s, 1H), 4,50-4,37 (m, 3H), 4,11 (dd,  $J=15,1$ , 4,7, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  590,2689, знайдено 590,2676; Розраховано для  $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}-0,3\text{H}_2\text{O}$ : C, 66,60; H, 6,71; N, 7,06. Знайдено: C, 66,65; H, 6,69; N, 7,05.

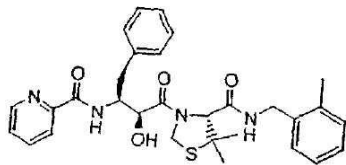
Приклад В44: N-((1S,2S)-1-Бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл)-2-метил-нікотинамід



Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,53-8,33 (m, 2H), 7,47 (d,  $J=7,82$ , 1H), 7,38-7,10 (m, 12H), 5,62 (d,  $J=7,94$ , 1H), 5,18 (dd,  $J=9,6$ , 7,6, 2H), 4,43-4,37 (m, 3H), 4,17 (dd,  $J=7,81$ , 6,99, 1H), 2,87-2,67 (m, 2H),

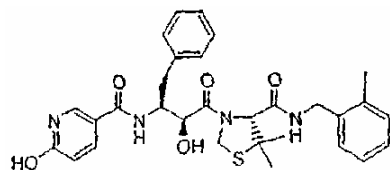
2,28 (s, 3H), 2,2 l(s, 3H), 1,49 (s 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $C_{31}H_{36}N_4O_4S \cdot 1,0H_2O \cdot 1,0MeCN$ ) розраховано С (63,95), Н (6,67), N (11,30), знайдено С (63,94), Н (6,75), N (11,26). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 561,2544, знайдено 561,2556.

Приклад В45: Піридин-2-карбонової кислоти{(1S,2S)-1-бензил-3-[5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



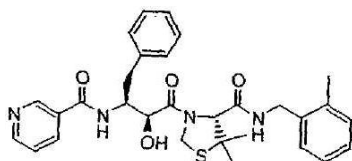
Білий твердий продукт:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (d, J=7,86), 8,66 (d, J=4,2, 1H) 8,39 (t, J=6,54, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 9H), 5,68 (d, J=7,28, 1H), 5,03 (dd, J=9,7, 8,3, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (d, J=7,5, 1H), 4,35 (d, J=7,5, 1H), 4,21 (d, J=6,7, 1H) 2,87-2,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $C_{30}H_{34}N_4O_4S \cdot H_2O \cdot 0,1EtOAc$ ) розраховано С (65,52), Н (6,33), N (10,05), знайдено С (65,78), Н (6,69), N (9,66). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 547,2380, знайдено 547,2373.

Приклад В46: Піридин-2-5-гідрокси-карбонової кислоти {(1S,2S)-1-бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-амід



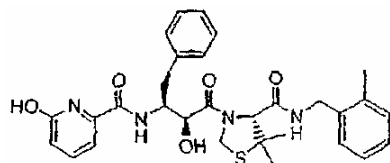
Білий твердий продукт:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (d, J=7,9, 1), 8,66 (d, J=4,2, 1H), 8,39 (t, J=6,54, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 9H), 5,68 (d, J=7,2, 1H), 5,03 (dd, J=9,7, 8,3, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (d, J=7,5, 1H), 4,35 (d, J=7,5, 1H), 4,21 (d, J=6,7, 1H), 2,87-2,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $C_{30}H_{34}N_4O_5S \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5EtOAc$ ) розраховано С (62,29), Н (6,42), N (9,91), знайдено С (62,53), Н (6,84), N (10,10). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 563,2325, знайдено 563,2328.

Приклад В47: N-[(1S,2S)-1-Бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-нікотинамід



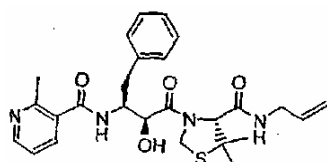
Білий твердий продукт:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (d, J=7,9, 1H), 8,66 (d, J=4,2, 1H), 8,39 (t, J=6,54, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 9H), 5,68 (d, J=7,3, 1H), 5,03 (dd, J=9,7, 8,3, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (d, J=7,5, 1H), 4,35 (d, J=7,5, 1H), 4,21 (d, J=6,7, 1H), 2,87-2,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $C_{30}H_{34}N_4O_4S \cdot 0,5H_2O \cdot 0,5MeCN$ ) розраховано С (64,61) Н (6,39), N (10,94), знайдено С (65,02), Н (6,58), N (10,90). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 547,2372, знайдено 547,2379.

Приклад В48: N-[(1S,2S)-1-Бензил-3-[5,5-диметил-4-(2-метил-бензилкарбамоїл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-нікотинамід



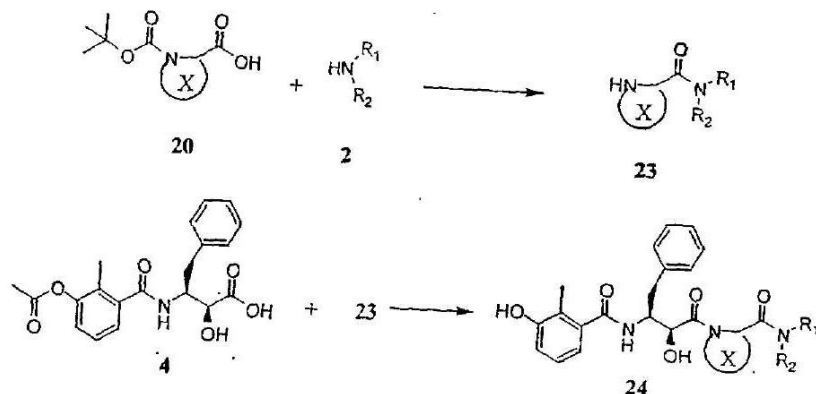
Білий твердий продукт:  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,89 (d, J=7,9, 1H), 8,66 (d, J=4,2, 1H), 8,39 (t, J=6,54, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,32-7,12 (m, 9H), 5,68 (d, J=7,28, 1H), 5,03 (dd, J=9,7, 8,3, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (d, J=7,5, 1H), 4,35 (d, J=7,5, 1H), 4,21 (d, J=6,7, 1H), 2,87-2,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H); Аналіз ( $C_{30}H_{34}N_4O_5S \cdot H_2O$ ) розраховано С (61,42), Н (6,32), N (9,49). знайдено С (61,64), Н (6,17), N (9,12). МС-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для 563,2326, знайдено 563,2328.

Приклад В49: N-[(1S,2S)-3-(4-алілкарбамоїл-5,5-диметил-тіазолідин-3-іл)]-бензил-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-2-метил-нікотинамід



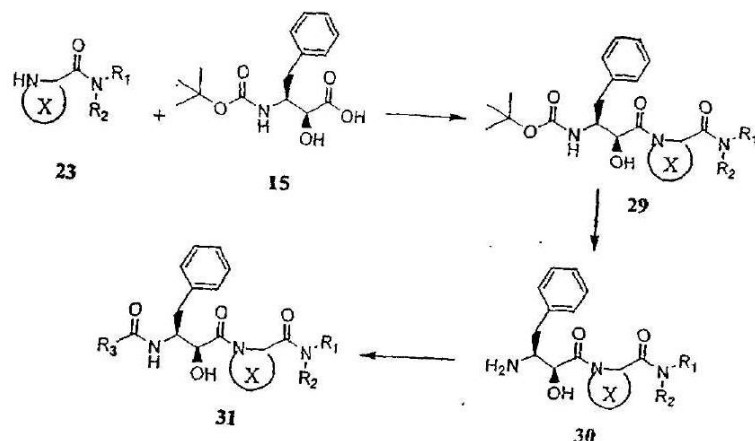
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,58 (m, 1H), 8,29 (d,  $J=7,54$ , 1H), 7,78 (d,  $J=7,88$ , 2H), 7,32-7,12 (m, 7H), 5,78 (m, 1H), 5,18 (dd,  $J=9,7$ , 8,3, 2H), 4,56 (m, 3H), 4,40 (m, 4H), 2,87-2,67 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,34 (s, 3H): Аналіз ( $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,5\text{TFA}$ ) розраховано C (57,68), H (6,66), N (8,31), знайдено C (57,66), H (6,18), N (8,77). MS-EP (EPE)  $m/z$ . розраховано для 497,2232, знайдено 497,2223.

Загальні способи C



Синтез сполук з загальної структури 24 є таким. Вос-захищені карбонові кислоти 20a-f сполучають потрібними амінами 2, отримуючи аміноаміди 23, використовуючи дво-етапний процес. Дво-етапний процес включає обробку 20 2 у присутності дифенілхлорфосфату або EDCI, а потім піддавання дії HCl або метансульфонової кислоти. Кінцеві сполуки 24 отримують опосередкованим DCC сполученням 23 та 4, а потім зняттям захисту з фенолу P2. Кінцеві сполуки очищали флеш-хроматографією або препаративною ВЕРХ.

Додатковий Загальний спосіб C I



Синтез сполуки загальної структури 31 (де P2 не є 2-метил-3-гідроксibenзамідом) є таким. Аміноаміди загальної структури 23 сполучали з Вос-кислотним інтермедіатом 15, використовуючи умови сполучення DCC. Утворений інтермедіат 29 позбавляли захисту в кислотних умовах, отримуючи амін загальної структури 30. Кінцеві сполуки були отримані модифікацією аміну 30 способами, що описано у загальних способах розділу В отримуючи P2 амід та сечовини.

Способи синтезу сполук з варіантами PI.

EDCI-сполучення - До розчину кислоти, аміну та HOST у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали EDCI та розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин концентрували у вакуумі та залишок розчиняли в етилацетаті та невеликій порції води. Розчин промивали насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2x), розсоллом (1x), сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт використовували без подальшої очистки, якщо не визначено інше.

DCC-сполучення - Розчин кислоти, аміну та НОВТ отримували в етилацетаті. До розчину додавали далі DCC у EtOAc при  $0^\circ\text{C}$  та суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували та фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (2x), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (1x), розсоллом (1x), сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт використовували без подальшої очистки якщо не визначено інше.

Зняття Вос-захисту 4N HCl - До розчину Вос-аміну у діоксані додавали 4N розчин HCl у діоксані та розчин перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин виливали у насичений  $\text{NaHCO}_3$  та продукт екстрагували етилацетатом. Органічний розчин промивали розсоллом, сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт використовували без подальшої очистки якщо не визначено інше.

Зняття Вос-захисту  $\text{MeSO}_2\text{H}$  - До розчину Вос-аміну в етилацетаті при  $0^\circ\text{C}$  додавали метансульфоновою кислоту та розчин перемішували 3-6 годин при кімнатній температурі. Розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  та достатньо насичений  $\text{NaHCO}_3$  додавали для гасіння кислоти. Розчин розбавляли етилацетатом, промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  та розсоллом. сушили натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Сирий продукт використовували без подальшої очистки якщо не визначено інше.

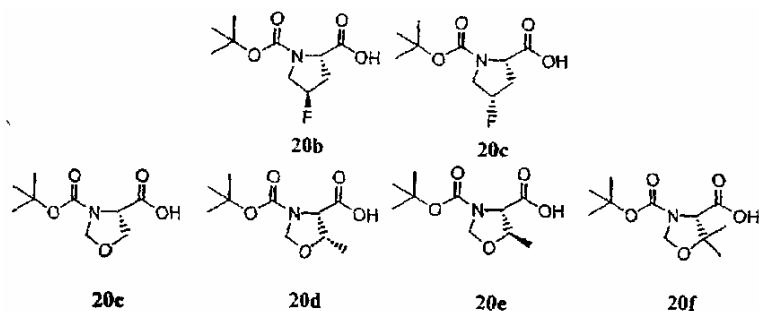
Зняття захисту Фенольним ацетатом KCN - Розчин фенольного ацетату та KCN в етанолі гріли при  $50^\circ\text{C}$  протягом ночі. Розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією, елюючи

сумішшю 0-5% метанолу у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , якщо не визначено інше.

Зняття захисту Фенольним ацетатом  $\text{NaOMe/MeOH}$  - Зняття захисту Фенольним ацетатом 0,5N  $\text{NaOCH}_3/\text{MeOH}$  - Розчин фенольного ацетату у  $\text{EtOAc}$  та метанолі охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  у льодяній бані. 0,5N  $\text{NaOCH}_3/\text{MeOH}$  додавали далі краплями та далі перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 1,5-2 годин після додавання. Додатковий  $\text{EtOAc}$  додавали далі, 15N  $\text{HCl}$  (4,5екв.) додавали краплями. Фази відокремлювали та органічну фазу промивали 2,5% водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , далі з 0,1N  $\text{HCl}$ /розсолем (2:1), а потім розсолем сушили магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Утворений залишок піддавали дії флеш-хроматографи на силікагелі отримуючи потрібний продукт, якщо не визначено інше.

Зняття захисту Фенольним ацетатом  $\text{HCl/MeOH}$  - До розчину фенольного ацетату у метанолі додавали 4N  $\text{HCl}$  у діоксані та розчин перемішували при кімнатній температурі приблизно 4 години. Розчин концентрували у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією елюючи 0-5% метанолу у дихлорметані, якщо не визначено інше.

Фрагменти загальної структури 20.



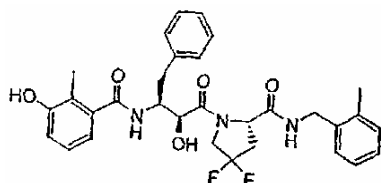
Джерело Вос-карбонових кислот 20a-f

Вос-кислоти 20a та 20b отримували способом Demange, L.; Menez, A.; Dugave, C. Tet. Lett. 1998, 39, 1169.

Вос-кислоти 20c, 20d, 20e та 20f отримували способом Karanewsky, D., et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 1459.

Специфічний Спосіб С

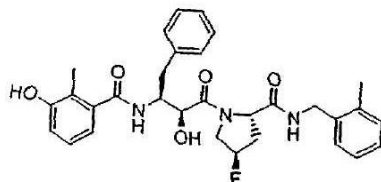
Приклад С1: (S)-4,4-Дифлуор-1-[(2S,3S)-2-гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



Названу сполуку отримували відповідно загальним способом використовуючи відповідну Вос-захищену піролідінову кислоту (0,96г, 3,8ммоль), о-метилбензиламін (0,57мл 4,6ммоль), НОВТ (0,62г, 4,6ммоль), EDCI (0,88г, 4,6ммоль),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50мл) отримуючи сирий Вос-амід (МС-APCI ( $m/z$ ): 355, 255) (1,35г, 3,8ммоль). Вос видаляли, використовуючи загальне зняття захисту 4N  $\text{HCl}$  Вос. 4N  $\text{HCl}$  у 1,4-діоксані (5мл), 1,4-діоксані (5мл). Результатом був аміноамід загальної структури 23, вихід: 0,79г (71%, 2 етапи).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  9,02 (t, 1H), 7,24-7,14 (m, 4H), 4,55 (t, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,30 (dd, 1H), 3,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,27 (s 3H),  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -95,3 (dq,  $J=235,15\text{Гц}$ , ЯКЩО), -96,5 (dq,  $J=235,12\text{Гц}$ , 1F), МС-APCI ( $m/z$ ): 255.

Аміноамід 23 (100мг, 0,34ммоль) сполучали з карбоною кислотою 4 (140мг 0,38ммоль). використовуючи вищенаведений загальний спосіб сполучення DCC. НОВТ (51мг 0,38ммоль), DCC (78мг, 0,38ммоль), TEA (50мкл, 0,36ммоль),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10мл). Сирий продукт очищали хроматографією, елюючи 10% ацетоном у дихлорметані. Вихід: 0,13г (63%) МС-APCI ( $m/z$ ): 608. Цей матеріал піддавали дії умов KCN загального зняття захисту фенольним ацетатом (130мг, 0,21ммоль), KCN (1мг, 15ммол), етанол (10мл). Сирий продукт осаджували з діетилового етеру та етилацетату з гексанами при  $-78^\circ\text{C}$ , вихід: 0,10г (84%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,32-7,09 (m, 9H), 6,93 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,66 (dd, 1H), 4,34-4,15 (m, 6H), 2,85-2,67 (m, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,79 (s, 3H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ ):  $\delta$  -98,7 (m, 2F), МС-APCI ( $m/z$ ): 566; ВЕРХ Чистота: 100%, Rf (хвилини.) 19,01; Аналіз  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_2 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$  C, H, N розраховано C, 6521; H, 5,93; N, 7,36; знайдено: C, 65,11; H, 5,90; N, 7,17.

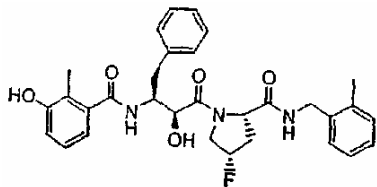
Приклад С2: (2S,4R)-4-Флуор-1-[(2S,3S)-2-гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід





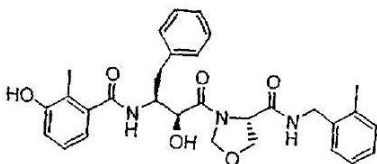
Виділений матеріал піддавали дії флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи сумішшю EtOAc/гексани (50/50) далі сумішшю EtOAc/гексани (4:1), отримуючи названу сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,21 (t, 2H), 7,15-7,07 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,51+5,38 (bs+bs, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,58 (t, 1H), 4,45 (dd, 1H), 4,35-4,27 (m, 2H), 4,21-4,09 (m, 3H), 3,94-3,91 + 3,84-3,81 (m +m, 1H), 2,69 (d, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,19-2,01 (m, 1H), 1,83 (s, 3H); МС-APCI (m/z+): 548; ВЕРХ: Rf(хвилин.) 18,72; Чистота: 96%. Аналіз  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$  розраховано: 67,33, 6,31, 7,60, знайдено: 67,37, 6,25, 7,35.

Приклад С3: (2S,4S)-4-Флуор-1-[(2S,3S)-2-гідрокси-3-(3-гідрокси-2-метил-бензоїламіно)-4-феніл-бутирил]-піролідин-2-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



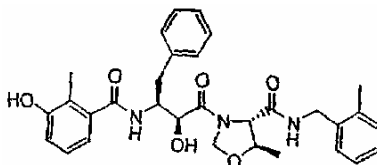
Виділений матеріал піддавали дії флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc/гексани (50/50) далі з EtOAc, отримуючи названу сполуку.  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,96 (t, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (t, 2H), 7,18-7,13 (m, 2H), 7,10-7,04 (m, 3H), 6,90 (t, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,45+5,32 (bs+bs, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 5H), 2,98 (t, 1H), 2,73 (t, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,78 (s, 3H); МС-APCI (m/z+): 548; ВЕРХ: Rf(хвилин.) 18,21; Чистота: 99%; Аналіз  $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$  розраховано: 66,89, 6,34, 7,55, знайдено: 66,85, 6,22, 7,41.

Приклад С4: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[J-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-оксазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



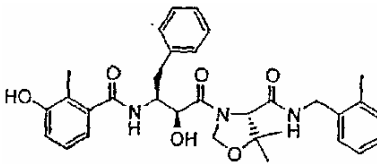
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,80 (dd, J=8,8, 4,8, 1H), 8,30 (t, J=5,5, 1H), 8,12 (d, J=8,6, 1H), 7,30-7,13 (m, 9H), 6,96 (t, J=7,9, 1H), 6,76 (d, J=7,9, 1H), 6,55 (d, J=7,2, 1H), 5,74 (d, J=8,8, 1H), 5,31 (d, J=3,8, 1H), 5,23 (d, J=4,2, 1H), 4,49 (dd, J=6,6, 6,5, 1H), 4,33-4,11 (m, 5H), 2,94-2,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,78 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6$  (M+H) $^+$  532,2448, знайдено 532,2450.

Приклад С5: (4S,5R)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-метилнзксазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



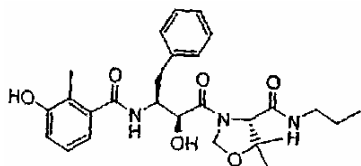
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,38 (s, 1H), 8,51 (t, J=6,0, 1H), 8,15 (d, J=8,4, 1H), 7,33-7,13 (m, 9H), 6,96 (t, J=7,7, 1H), 6,79 (d, J=8,2, 1H), 6,58 (d, J=7,3, 1H), 6,59 (d, J=5,7, 1H), 5,50 (d, J=4,6, 1H), 5,10 (d, J=4,8, 1H), 4,39-4,22 (m, 4H), 4,11-4,01 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,37 (d, J=5,9, 1H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$  (M+H) $^+$  546,2604, знайдено 546,2595.

Приклад С6: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-оксазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



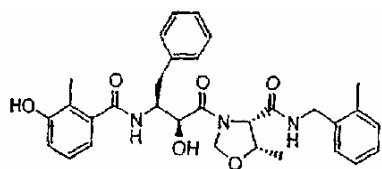
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,32 (t, J=5,8, 1H), 8,11 (J=9,0, 1H), 7,31-7,10 (m, 9H), 6,93 (t, J=7,9, 1H), 6,76 (d, J=8,1, 1H), 6,55 (d, J=6,5, 1H), 5,73 (d, J=4,0, 1H), 5,46 (d, J=4,1, 1H), 5,23 (d, J=3,9, 1H), 4,39-4,32 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 2,92 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); МС-ВР (EPE) m/z, розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$  (M+H) $^+$  560,2761, знайдено 560,2759; Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : C, 67,59; H, 6,74; N, 7,39. Знайдено: C, 67,74; H, 6,75; N, 7,16.

Приклад С7: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-оксазолідин-4-карбонової кислоти пропіл амід



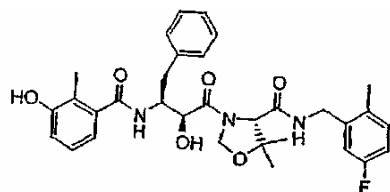
$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,37 (s, 1H), 8,12 (d,  $J=9,3$ , 1H), 7,93 (t,  $J=5,6$ , 1H), 7,34-7,18 (m, 5H), 6,96 (t,  $J=8,1$ , 1H), 6,79 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,56 (d,  $J=7,1$ , 1H), 5,73 (d,  $J=6,2$ , 1H), 5,44 (d,  $J=4,0$ , 1H), 5,24 (d,  $J=3,8$ , 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,75-2,66 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,86 (t,  $J=7,2$ , 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  498,2604, знайдено 498,2590.

Приклад С8: (4S,5S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5-метил-оксазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



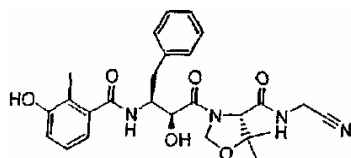
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,26 (t,  $J=5,5$ , 1H), 8,09 (d,  $J=8,8$ , 1H), 7,30-7,08 (1H, 9H), 6,93 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,76 (d,  $J=7,9$ , 1H), 6,56 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,72 (d,  $J=6,4$ , 1H), 5,55 (d,  $J=3,7$ , 1H), 5,08 (d,  $J=3,8$ , 1H), 4,40-4,33 (m, 3H), 4,26-4,12 (m, 3H), 3,10-2,89 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,15 (d,  $J=6,2$ , 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  546,2604, знайдено 546,2592.

Приклад С9: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-оксазолідин-4-карбонової кислоти 5-флуор-2-метил-бензиламід



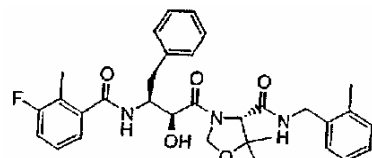
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,35 (s, 1H), 8,41 (t,  $J=5,6$ , 1H), 8,12 (d,  $J=8,9$ , 1H), 7,28-7,08 (m, 8H), 6,95-6,90 (m, 1H), 6,76 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,55 (d,  $J=7,2$ , 1H), 5,78 (d,  $J=6,1$ , 1H), 5,47 (d,  $J=3,8$ , 1H), 5,24 (d,  $J=3,8$ , 1H), 4,40-4,25 (m, 2H), 15 4,20-4,10 (m, 3H), 3,00-2,60 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); Розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}$ : С, 66,54; Н, 6,28; N, 7,27. Знайдено: С, 66,37; Н, 6,20; N, 7,21.

Приклад С10: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-гідрокси-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-оксазолідин-4-карбонової кислоти ціанометил-амід



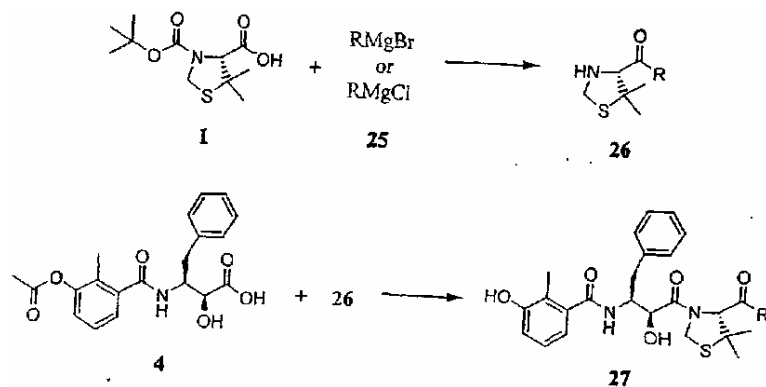
Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s, 1H), 8,72 (t,  $J=5,3$ , 1H), 8,11 (d,  $J=9,0$ , 1H), 7,29-7,16 (m, 5H), 6,94 (t,  $J=7,7$ , 1H), 6,76 (d,  $J=8,1$ , 1H), 6,50 (d,  $J=7,5$ , 1H), 5,85 (d,  $J=6,0$ , 1H), 5,49 (d,  $J=4,0$ , 1H), 5,23 (d,  $J=3,9$ , 1H), 4,35 (m, 1H), 4,18-4,12 (m, 3H), 4,11 (s, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,19 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  495,2244, знайдено 495,2239.

Приклад С11: (S)-3-((2S,3S)-2-Гідрокси-3-[[1-(3-флуор-2-метил-феніл)-метаноїл]-аміно]-2-гідрокси-4-феніл-бутаноїл)-5,5-диметил-оксазолідин-4-карбонової кислоти 2-метил-бензиламід



$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,34 (m, 2H), 7,30-7,13 (m, 11H), 6,95 (d,  $J=7,1$ , 1H), 5,82 (d,  $J=7,6,4$ , 1H), 5,45 (d,  $J=3,9$ , 1H), 5,23 (d,  $J=4,0$ , 1H), 4,38-4,31 (m, 2H), 4,18-4,15 (m, 3H), 2,96 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,18 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  562,2717, знайдено 562,2713.

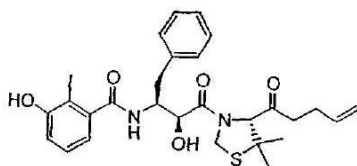
Загальні способи D



Синтез сполук з загальної структури 27 є таким. Вос-захищені тiazолідин-карбонові кислоти 1 перетворюють у аміно-кетони 26 потрібними реагентами Грин'єра 25 у присутності оксалілхлориду. Кінцеві сполуки 27 отримують опосередкованим DCC сполученням 26 та 4, а потім зняттям захисту з фенолу Р2. Кінцеві сполуки очищали флеш-хроматографією або препаративною ВЕРХ.

Специфічний Спосіб D

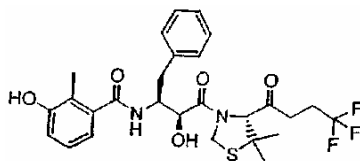
Приклад D1: А [(1S,2S)-1-Бензил-3-((R)-5,5-диметил-4-пент-4-еноіл-тіазолідин-3-іл)-2-гідрокси-3-оксо-пропіл]-3-гідрокси-2-метил-бензамід



Названу сполуку отримували так (R)-5,5-Диметил-тіазолідин-3,4-дикарбонової кислоти 3-трет-бутиловий естер 1 (1,0г, 3,80ммоль) розчиняли у бензолі (10мл) та охолоджували до 0°C з магнітним перемішуванням. Два краплі ДМФ додавали а потім краплями додавали оксалілхлорид (0,33мл, 3,80ммоль). Коли припинилося виділення газу розчин концентрували до жовто-червоного залишку. Матеріал розчиняли у висушеному ТГФ (10мл) та охолоджували до -78°C з магнітним перемішуванням. Реагент Грин'єра, 3-бутенілмагнійбромід (7,7мл, 3,80ммоль) додавали краплями протягом 10 хвилин. Результат перемішували при -78°C протягом 1 години, далі при -55°C протягом 30 хвилин. Реакцію гасили при -55°C насиченим розчином NHCl (3мл) та далі виливали у H<sub>2</sub>O (50мл). Суміш екстрагували EtOAc (2×50мл). Поєднану органіку промивали розсолем (1×100мл), сушили натрій сульфатом фільтрували та концентрували. Результатом був амінокетон 26, що був достатньо чистим для застосування на наступному етапі. Прозоре масло 26 (0,24г, 1,15ммоль) розчиняли у EtOAc (10мл) АМВ-АНРВА 4 (0,40г, 1,09ммоль) додавали, а потім НОВt (0,15г, 1,09ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годин далі охолоджували до 0°C DCC (0,24г, 1,15ммоль) додавали повільно як розчин у EtOAc (6мл). Суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш фільтрували та фільтрат промивали 1Н HCl (10мл), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (10мл), розсолем (10мл), сушили натрій сульфатом та концентрували, отримуючи сирий білий твердий продукт (забруднено DCU). The DCU видаляли флеш-хроматографією (30% до 50% EtOAc у гексанах), отримуючи білий твердий продукт, як розчиняли у MeOH (2мл) та обробляли 4Н HCl у 1,4-діоксан (0,26мл, 1,1ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі далі розподіляли між 1Н HCl (10мл) та EtOAc (10мл). Органічний шар промивали насиченим NaHCO<sub>3</sub> (1×25мл) сушили натрій сульфатом, фільтрували та концентрували до залишку, який очищали флеш-хроматографією (60% EtOAc у гексанах), отримуючи названу сполуку як білий аморфний твердий матеріал: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 9,36 (s, 1H), 8,23 (d, J=8,1, 1H), 7,35-7,14 (m, 5H), 6,96 (t, J=7,5, 1H), 6,78 (d, J=8,2, 1H), 6,52 (d, J=7,5, 1H), 5,81-5,69 (m, 2H), 5,32 (d, J=9,7, 1H), 5,11-5,91 (m, 3H), 4,40 (m, 3H), 2,89-2,61 (m, 4H), 2,37-2,14 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); Розраховано для C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S: C, 65,86; H, 6,71; N, 5,49. Знайдено: C, 65,52; H, 6,55; N, 5,81.

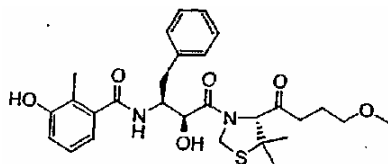
Наступні приклади синтезували, використовуючи вищенаведений специфічний спосіб. використовуючи прийнятний реагент Грин'єра для потрібної сполуки.

Приклад D2: N-{1-Бензил-3-[5,5-диметил-4-(4,4,4-трифлуор-бутаноіл)-тіазолідин-3-іл]-2-гідрокси-3-оксо-пропіл}-3-гідрокси-2-метил-бензамід



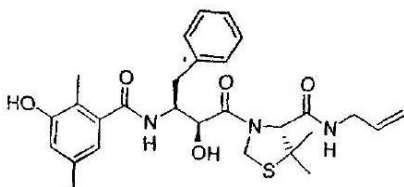
<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 9,34 (s, 1H), 8,16 (d, 1H, J=8,6), 7,29-6,49 (m, 8H), 5,88 (d, 1H, J=6,1), 5,33 (d, 1H, J=9,5), 5,10 (d, 1H, J=9,5), 4,56 (s br, 3H), 2,98-2,57 (m, 6H), 1,74 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,30 (s, 3H); MS-ВР (ЕРЕ) m/z, розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>3</sub> (M+H)<sup>+</sup> 553,1984, знайдено 553,1984; Розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>SF<sub>3</sub>-0,5H<sub>2</sub>O: C, 58,59; H, 5,66; N, 5,06; S, 5,79. Знайдено: C, 58,96; H, 6,02; N, 5,58; S, 5,33.

Приклад D3: N-{1-Бензил-2-гідрокси-3-[4-(4-метокси-бутаноіл)-5-диметил-тіазолідин-3-іл]-3-оксо-пропіл}-3-гідрокси-2-метил-бензамід



$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,34 (s, 1H), 8,18 (d, 1H,  $J=8,2$ ), 7,32-6,51 (m, 8H), 5,56 (d, 1H,  $J=7,8$ ), 5,26 (d, 1H,  $J=9,5$ ), 5,08 (d, 1H,  $J=9,5$ ), 4,45-4,38 (m, 2H), 4,36 (s, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,93-2,61 (m, 2H), 1,87-1,00 (m, 6H), 1,80 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ . розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  529,2165, знайдено 529,2372; Розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ : С, 62,55; Н, 6,94; N, 5,21; S, 5,96. Знайдено: С, 62,89; Н, 7,32; N, 5,96; S, 5,59.

Приклад D4: (R)-3-[(2S,3S)-2-Гідрокси-3-{3-гідрокси-2,5-диметил-бензоїламіно}-4-феніл-бутирил]-5,5-диметил-тіазолідин-4-карбонової кислоти аліламід

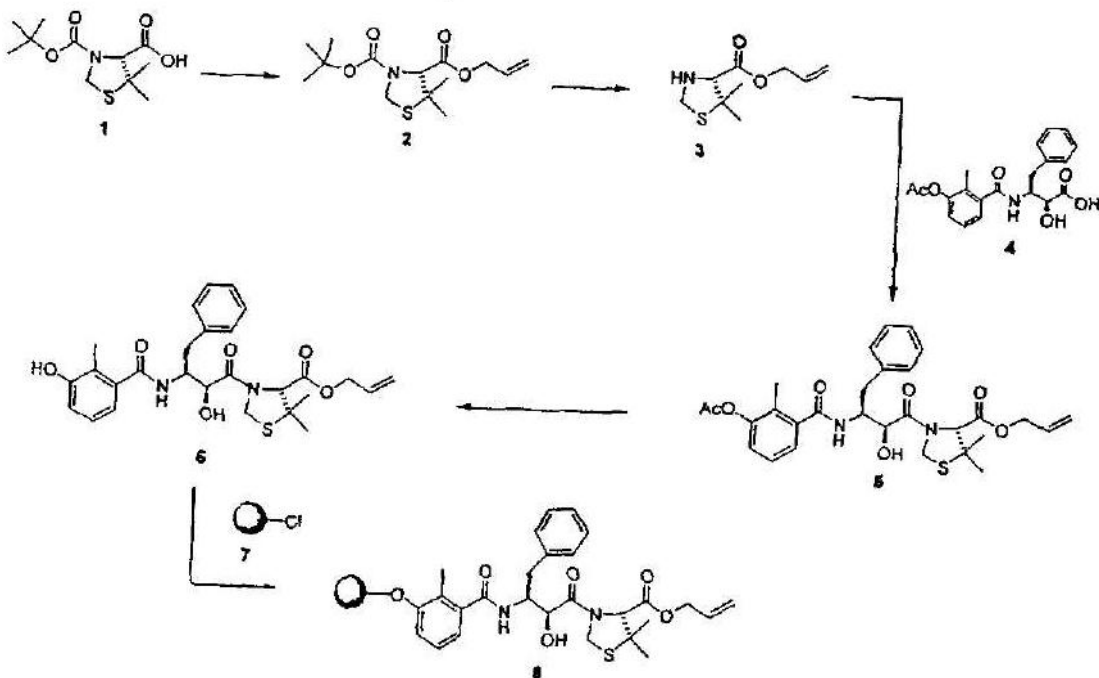


Білий твердий продукт:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (s, 1H), 8,09 (m, 2H), 7,35-7,17 (m, 5H), 6,60 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,82-5,68 (m, 1H), 5,41 (br s, 1H), 5,20 (dd, 1H,  $J=1,6$ , 25 17,2), 5,11 (d, 1H,  $J=9,2$ ), 5,02 (dd, 1H,  $J=1,5$ , 10,2), 5,00 (d, 1H,  $J=9,1$ ), 4,46-4,37 (m, 3H), 3,79 (ddd, 1H,  $J=5,3$ , 5,5, 15,9), 3,63 (ddd, 1H,  $J=5,4$ , 5,3, 15,9), 82 (dd, 1H,  $J=0,3$ , 13,9), 2,71 (dd, 1H,  $J=10,7$ , 13,6), 2,16 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,36 (s, 3H); МС-ВР (ЕРЕ)  $m/z$ , розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$  ( $\text{M} - \text{H}$ ) $^+$  526,6670, знайдено 526,2376; Аналіз розраховано для  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$ : С, 63,32; Н, 6,76; N, 7,91; Знайдено: С, 63,35; Н, 6,70; N, 7,71.

Комбінаторний хімічний підхід до Р2-інгібіторів ВІЛ протеази

Загальний спосіб E

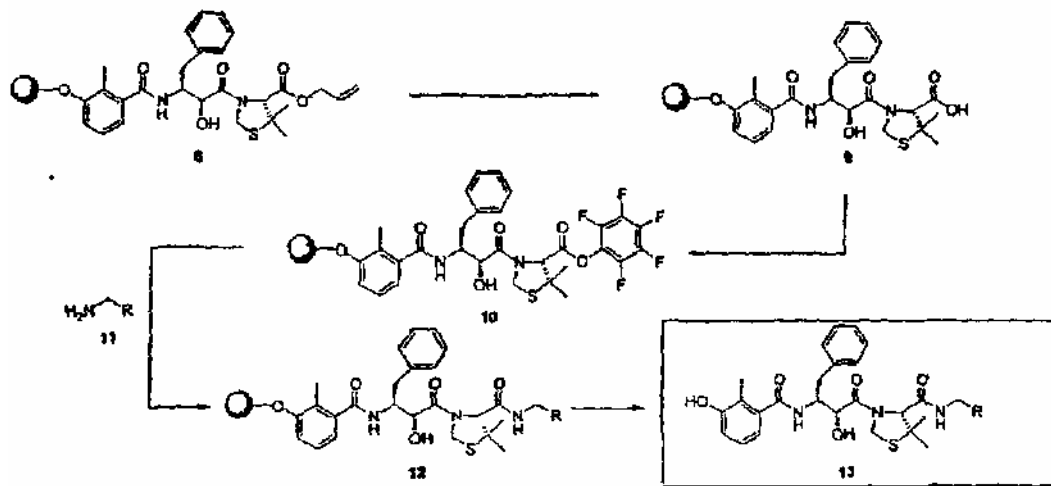
Схема I



Комбінаторний побудований блок 8 отримують, використовуючи такий спосіб: Вос-захищену тіазолідинкарбонову кислоту 1, обробляють алілбромідом у присутності  $\text{NaHCO}_3$ , отримуючи Вос-захищений тіазолідин-аліловий естер 2. Зняття захисту з Вос-захищеного алілового естеру, 2,  $\text{HCl}$  (г) у  $\text{EtOAc}$  дає сіль  $\text{HCl}$  тіазолідинового алілового естер-аміну, 3, який обробляють TEA та сполучають з 4 у присутності НОВТ та DCC, отримуючи прекурсор побудованого блоку, 5. Зняття захисту з побудованого блоку, 5, 4Н  $\text{HCl}$  дає фенол, 6. Завантаження побудованого блоку, 6, на активовані кульки з перехресно-зв'язаного з тритилхлоридом полістиролу, 7, проводили таким способом. Перехресно-зв'язаний з

третиловим спиртом полістирол активували до тритилхлориду, 7, обробкою 20% ацетилхлоридом у безводному дихлорметані при кімнатній температурі. Кульки з тритилхлоридом поєднували з фенолом 6 у присутності основи Хьюніга у безводному дихлорметані, отримуючи завантажені субстратом кульки з полістиролу 8. Інтермедіати очищали флеш-хроматографією або препаративною ВЕРХ.

## Схема II



Синтез комбінаторної бібліотеки ВІЛ-протеази проводили таким чином. Аліловий естер видаляли обробкою  $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$  та NMM у безводному ТГФ, отримуючи карбоксилат 9, який обробляли пентафлуорфенолом, пентафлуорфенолтрифлуорметилацетатом та піридином у ДМФ, отримуючи пентафлуорестер, 10. Пентафлуорестер 10 обробляли різними первинними амінами у форматі 96-коміркового планшету, отримуючи аміді 12. Кінцеві продукти відщеплювали від полістирольного країну за допомогою TFA, отримуючи продукти 13. Кожний продукт аналізували РХ-МС та ВЕРХ. Наступна таблиця показує сполуки, що синтезували цим комбінаторним способом.



ДХМ (2х), Et<sub>3</sub>N/ДХМ (1:3,3х), ДХМ (2х), MeOH (3х), та ДХМ (4х). Для смоли Ib, використовували послідовність промивки ДХМ, MeOH (2х), ДХМ (2х), Et<sub>3</sub>N/ДХМ (1:3,3х), ДХМ (2х), ДМФ, 1М NaOH/ДМФ (1:5, 3х), ДМФ (3х), MeOH (3х) та ДХМ (3х). MiniKans сушили у вакуумі та переносили у Етап В.

Етап В. Пептидне сполучення з амінокислотами P1'

В окремі колби, що містять розподілені MiniKans, додавали ДМФ (3мл/ MiniKan). Прийнятну FMOC-захищену амінокислоту (2,5екв) та 1-гідрокси-7-азабензотриазол (HOAT) (3екв) додавали та змішували до розчинення, та 1,3-діізопропілкарбодіімід (DI Г) (3екв) додавали. Колби поміщали під аргоном та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Фільтрати виливали та MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (3х), ДХМ (2х) та ДМФ (2х). MiniKans переносили безпосередньо на Етап С.

Етап С. Зняття захисту FMOC

Контейнер з MiniKans у ДМФ та піперидині (25%) із загальним реакційним об'ємом 3мл/MiniKan перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Фільтрат видаляли, та реакцію повторювали. MiniKans фільтрували та промивали ДМФ (3х), MeOH (2х), ДХМ (3х) та ДМФ, і переносили безпосередньо на Етап D.

Етап D. Пептидне сполучення з FMOC-APNS

FMOC-Алофенілнорстатин (APNS) (3екв) додавали до колбу з MiniKans у ДМФ (3мл/MiniKan). Після розчинення додавали HOAT (3,5екв) та DIC (3,5екв). Суміш поміщали під аргоном та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (3х), ДХМ (3х), та ДМФ. Зняття захисту FMOC проводили як на Етапі С, та MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (2х), ДХМ (3х) сушили у вакуумі та переносили на Етапи Е або F.

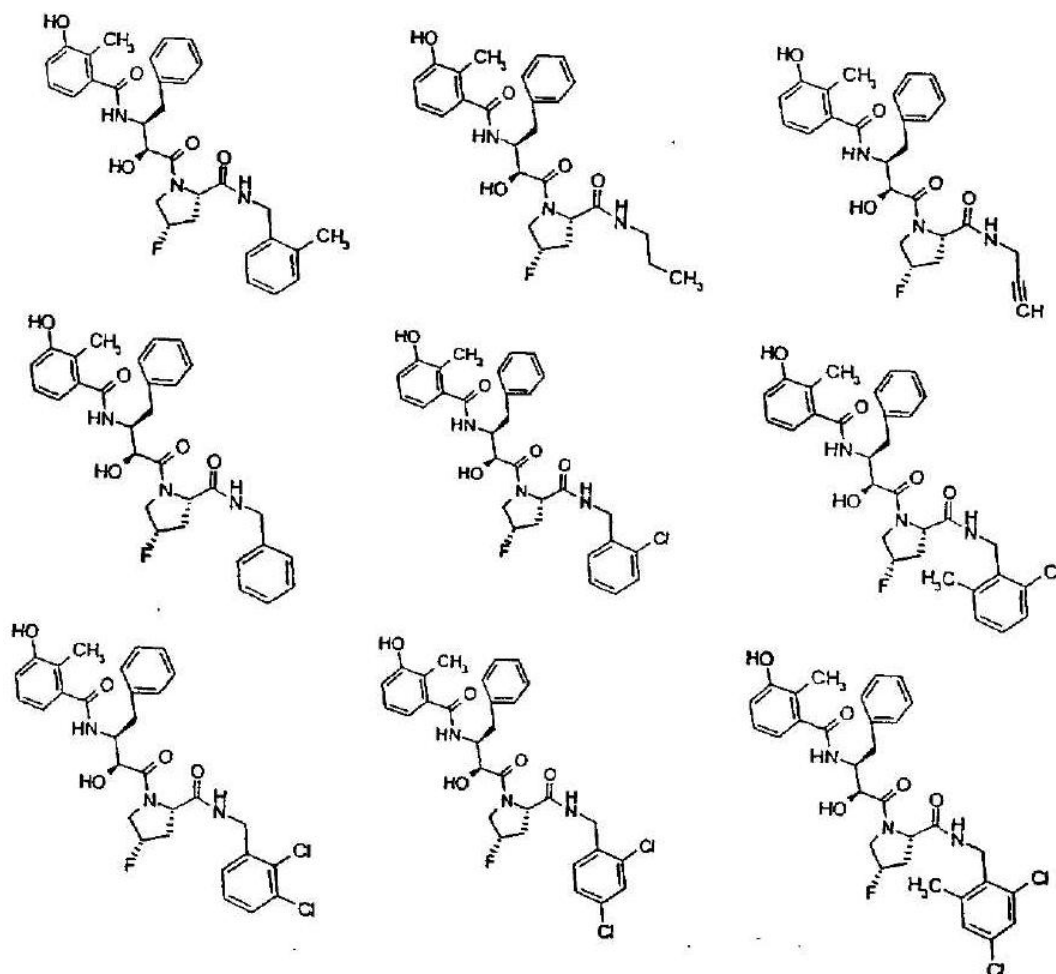
Етап Е. Пептидне сполучення з кислотами P<sub>2</sub>

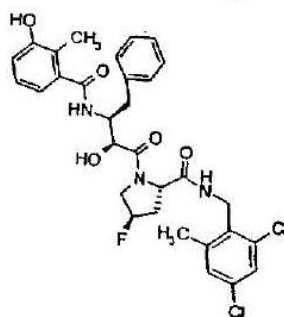
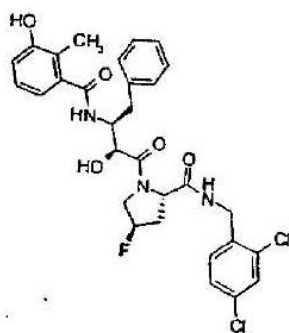
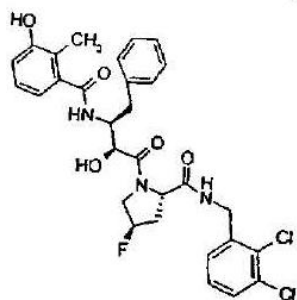
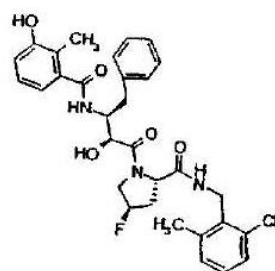
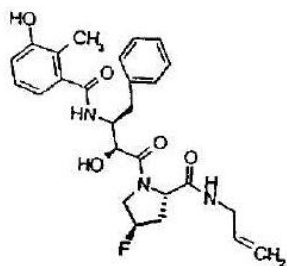
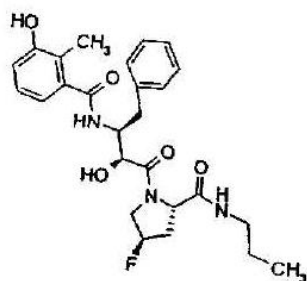
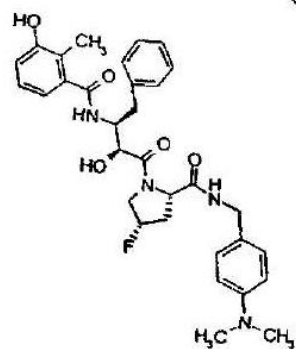
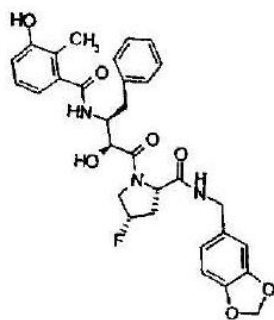
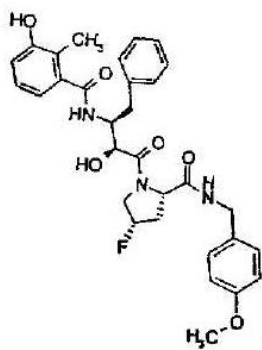
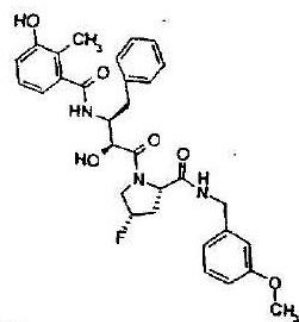
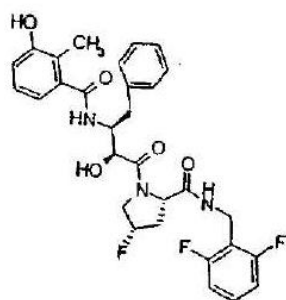
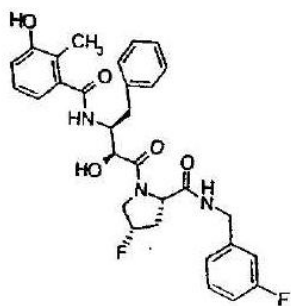
В окремі колби що містять розподілені MiniKans (3мл/MiniKan), додавали прийнятну кислоту P<sub>2</sub> (3екв), гідрат HOBT (4екв), та (3-(диметиламіно)пропіл)етилкарбодіміду гідрохлорид (EDAC) (3,5екв). Реакційну суміш перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після фільтрування MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (3х), та ДХМ (3х), сушили у вакуумі, та переносили на Етап G.

Етап F. Розщеплення та процесинг ВІЛ-Аналогів

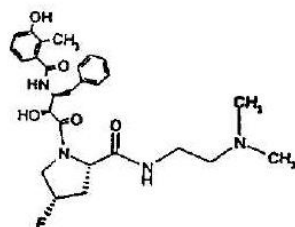
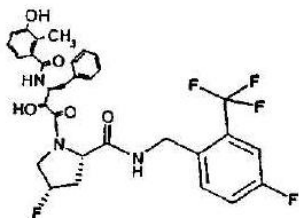
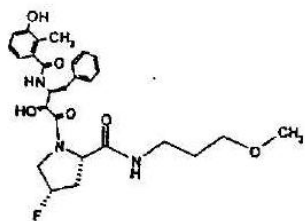
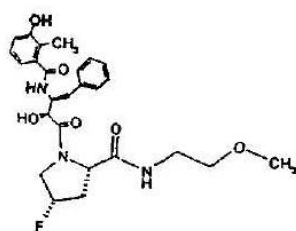
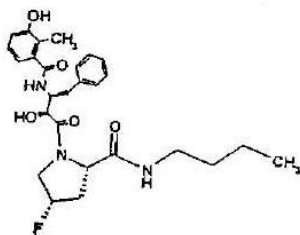
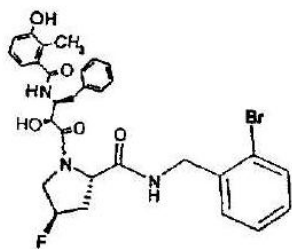
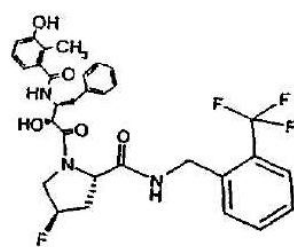
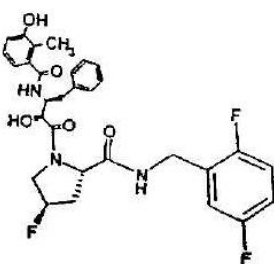
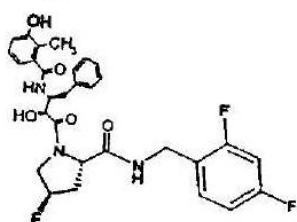
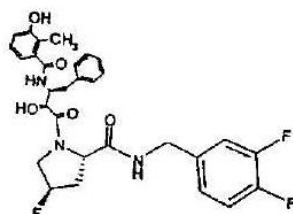
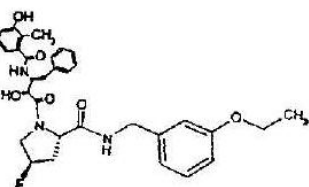
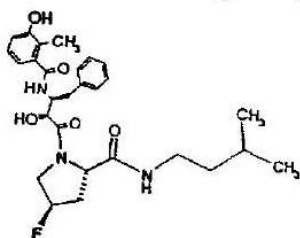
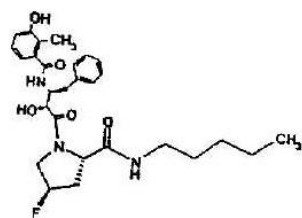
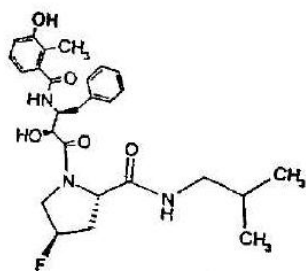
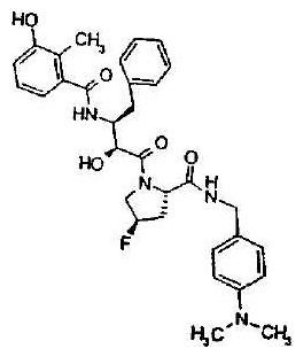
Окремі MiniKans розподіляли на опори для розщеплення та додавали розчин 25% TFA у ДХМ (3мл/MiniKan). Опори перемішували протягом 1,5 годин. Індивідуальні фільтрати та промивки ДХМ збирали, концентрували та очищали ВЕРХ, отримуючи кінцеві сполуки.

Таблиця 2









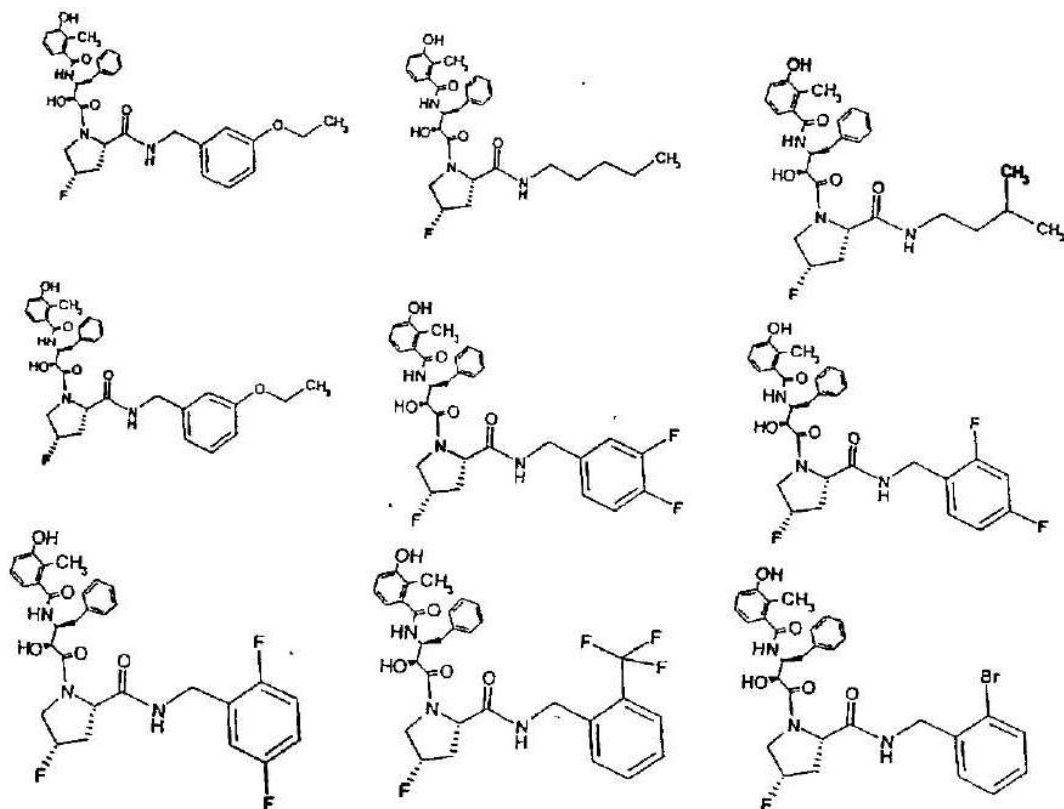
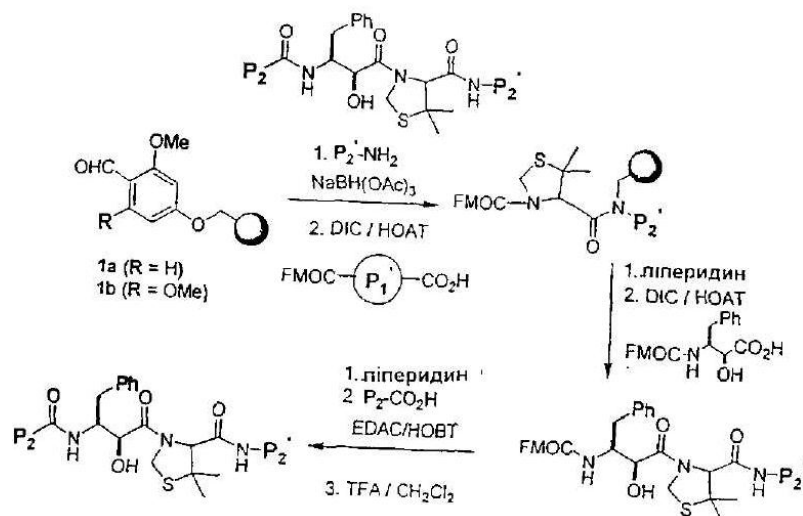


Схема 3. Твердофазний синтез інгібіторів ВІЛ-протеази



Твердофазний комбінаторний синтез інгібіторів ВІЛ-протеази проводили, використовуючи технологію безпосереднього сортування IRORI. Комерційно придбані 4-, форміл-3-метоксифеноксиметилполістирольну смола 1a (PS-MB-CHO, Argonaut Technologies) або 4-форміл-3,5-диметоксифеноксиметилполістирольну смола 1b (PL-FDMP смол, Polymer Laboratories) завантажували в окремі Minikans.

Етап А. Відновне амінування Амінами P2'

В окремі колби, що містять розподілені MiniKans, додавали ДХМ (3мл/ MiniKan). Прийнятний первинний амін P2' (Зекв), натрій триацетоксиборогідрид (5екв), та оцтову кислоту (Зекв) додавали, та суміші поміщали під аргоном, перемішуючи періодичним продуванням при кімнатній температурі протягом 1-2 годин, та давали реагувати протягом ночі. Для смоли 1a фільтрати виливали та MiniKans промивали ДХМ, MeOH (2x). ДХМ (2x), Et<sub>3</sub>N/ДХМ (1:3,3x), ДХМ (2x), MeOH (3x), та ДХМ (4x). Для смоли 1b, використовували послідовність промивки ДХМ, MeOH (2x), ДХМ (2x), Et<sub>3</sub>N/ДХМ (1:3,3x), ДХМ (2x), ДМФ, 1М NaOH/ДМФ (1:5, 3x), ДМФ (3x), MeOH (3x), та ДХМ (3x), MiniKans сушили у вакуумі та переносили на Етап В.

Етап В. Пептидне Сполучення з Амінокислотами P1'

В окремі колби, що містять розподілені MiniKans, додавали ДМФ (3мл/ MiniKan). Прийнятну FMOC-захищену амінокислоту (2,5екв) та 1-гідрокси-7-азабензотриазол (НОАТ) (Зекв) додавали та змішували до розчинення і додавали 1,3-днзопропілкарбодімід (DIC) (Зекв). Колби поміщали під аргоном та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Фільтрати виливали та MiniKans промивали ДМФ (3x), MeOH (3x), ДХМ (2x), та ДМФ (2x). MiniKans переносили безпосередньо на Етап С.

Етап С. Зняття захисту FMOC

Контейнер з MiniKans у ДМФ та піперидин (25%) із загальним реакційним об'ємом 3мл/MiniKan

перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Фільтрат видаляли та реакцію повторювали. MiniKans фільтрували та промивали ДМФ (3х), MeOH (2х), ДХМ (3х), та ДМФ та переносили безпосередньо на Етап D.

#### Етап D. Пептидне сполучення з FMOC-APNS

FMOC-Алофенілнорстатин (APNS) (3екв) додавали у колбу з MiniKans у ДМФ (3мл/MiniKan). Після розчинення, додавали HOAT (3,5екв) та DiG (3,5екв). Суміш поміщали під аргоном та перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували та MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (3х), ДХМ (3х) та ДМФ. Зняття захисту FMOC проводили як на Етапі C та MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (2х), ДХМ (3х), сушили у вакуумі та переносили на Етапи E або F.

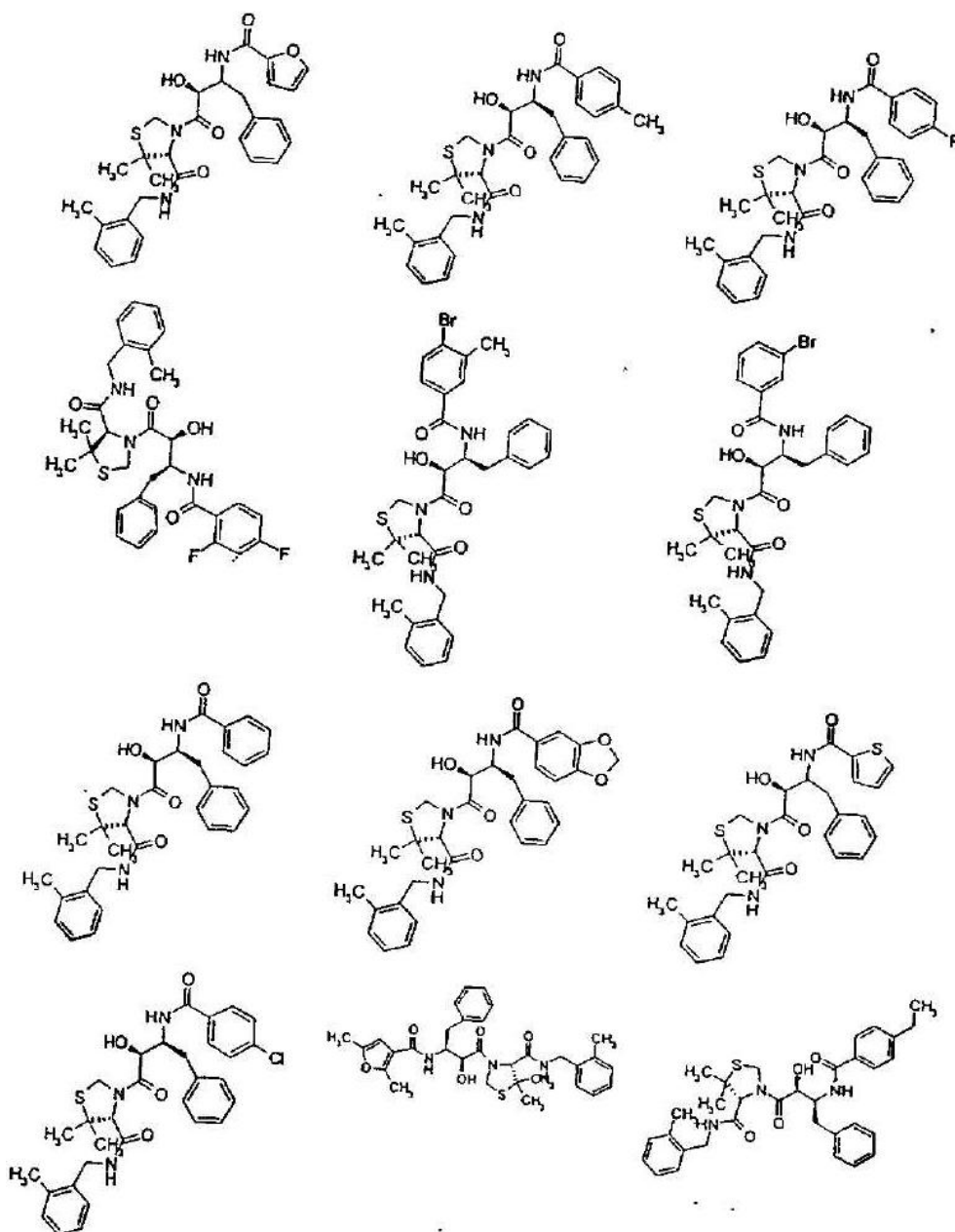
#### Етап E. Пептид Сполучення з кислотами P<sub>2</sub>

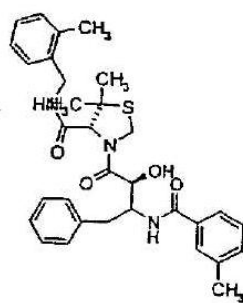
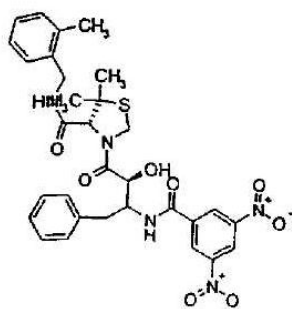
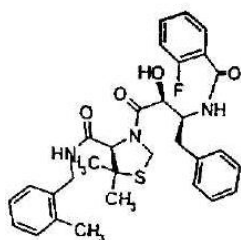
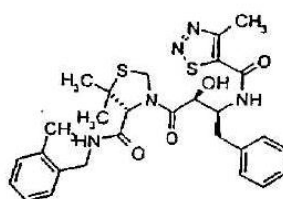
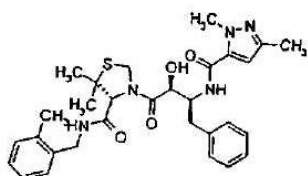
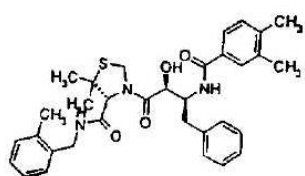
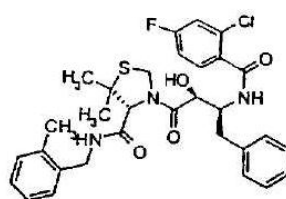
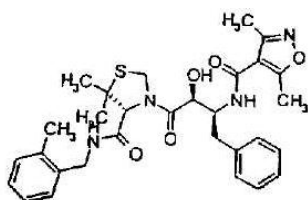
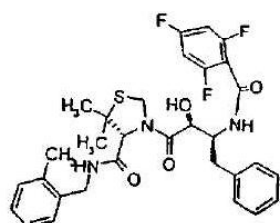
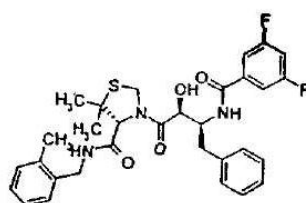
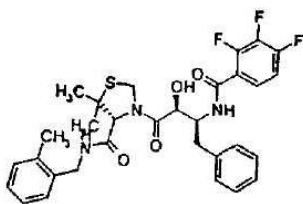
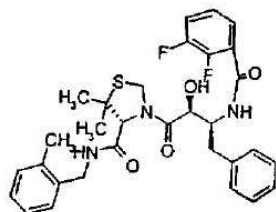
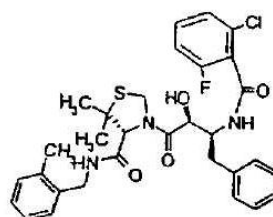
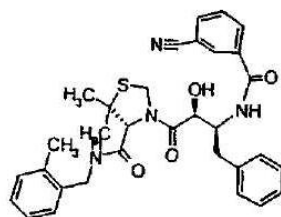
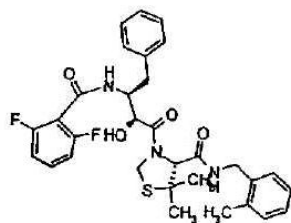
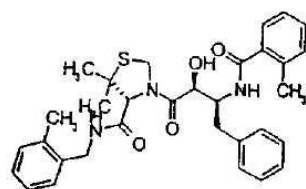
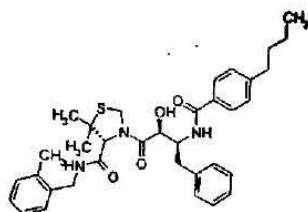
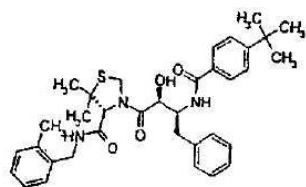
В окремі колби, що містять розподілені MiniKans ДМФ (3мл/MiniKan) додавали прийнятну кислоту P<sub>2</sub> (3екв) гідрат НОВТ (4екв) та (3-(диметиламіно)пропіл)-етилкарбодіміду гідрохлорид (EDAC) (3,5екв). Реакційну суміш перемішували під аргоном при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після фільтрування MiniKans промивали ДМФ (3х), MeOH (3х), та ДХМ (3х), сушили у вакуумі, та переносили на Етап G.

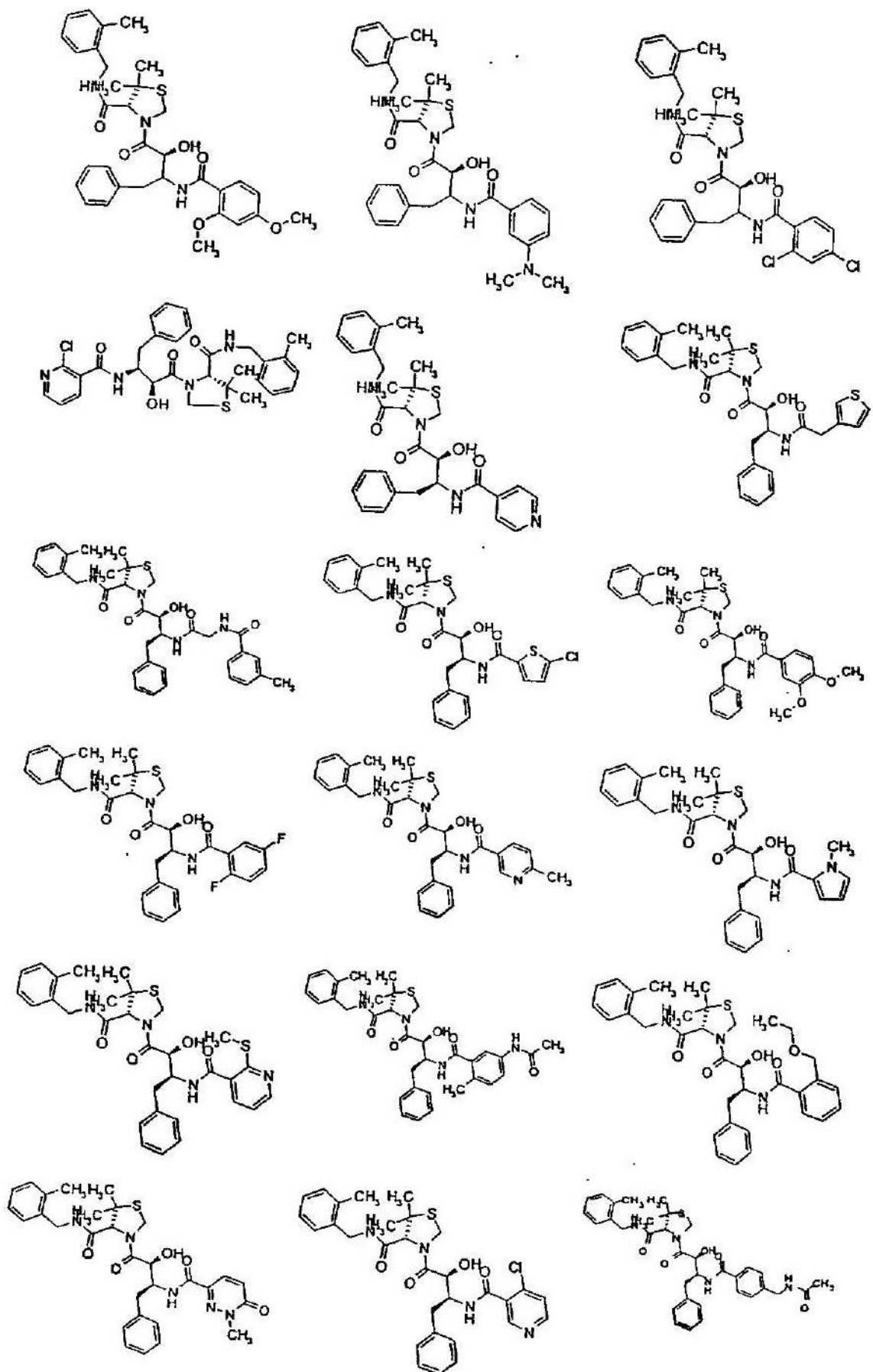
#### Етап F. Розщеплення та процесинг ВІЛ-Аналогів

Окремі MiniKans розподіляли на опори для розщеплення та додавали розчин 25% TFA у ДХМ (3мл/MiniKan). Опори перемішували протягом 1,5 годин. Індивідуальні фільтрати та промивки ДХМ збирали, концентрували, та очищали ВЕРХ, отримуючи кінцеві сполуки.

Таблиця 3







Біологічна оцінка

Клітини та Вірус

Т-лінії клітин, CEM-SS, та MT-2, та віруси ВІЛ-1 RF та ВІЛ-1 NL4-3 (pNL4-3) були отримані з Національного Інституту Здоров'я (AIDS Research and Reference Reagent Program, Bethesda, MD). ВІЛ-1 NL4-(IS4V/L90M) походили з клінічного ізоляту, що виявляв резистентність стосовно інгібітору протеази асоційовану з заміщеннями I84V та L90M, клонуванням ампліфікованого зворотною транскриптазно-полімеразною ланцюговою реакцією фрагменту в унікальні ділянки розщеплення Age I та Spe I pNL4-3.

#### Аналізи інгібування цитопатичної дії (CPE)

Спроможність сполук до захисту клітин проти ВІЛ-інфекції вимірювали способом відновлення барвнику МТТ, який описано по суті [Дивись Pauwels, R. Balzami, J. Baba, M. Snoeck, R. Schols, D. Herdewijn, P. Desmyter, J. та De Clercq. E. 1988, "Rapid and automated tetrazolium-based colorimetric assay for the detection of anti-HIV compounds" J Virol. Methods, 20: 309-321 та Weislow, O.S. Kiser, R. Fine, D.L. Bader, J. Shoemaker R.H. та Boyd, M.R. 1989. "New soluble-formazan assay for HIV-1 cytopathic effects: application to high-flux screening of synthetic and natural products for AIDS-antiviral activity". J. Natl. Cancer Inst. 81:577-586]. Клітини інфікували тест-вірусом при мої 0,025-0,819 або тільки додавали середовище і додавали  $2 \times 10^4$  клітини на комірку у 96-комірковій планшети, що містять напівлогарифмічні розбавлення тест-сполук. Через 6 діб, 50мкл ХТТ (1мг/мл ХТТ-тетразоліуму, 0,02нМ феназин-метосульфату) додавали до комірок та планшет знов інкубували протягом 4 годин. Життєспроможність визначали кількістю продукованого ХТТ формазау, що визначали спектрофотометрично поглинанням при 450нм. Дані CPE-аналізів виражали як % формазау, продукованого у оброблених сполукою клітинах порівняно з формазауом продукованим у комірках з неінфікованими, вільними від сполук клітинами. Ефективну 50% концентрацію ( $EC_{50}$ ) було розраховано як концентрацію сполуки, що викликає збільшення проценту продукування формазау у інфікованих, оброблених сполуками клітинах на 50% від того, що продуковано неінфікованими, вільними від сполук клітинами. Цитотоксичну 50% концентрацію ( $CC_{50}$ ) було розраховано як концентрацію сполуки, що зменшує процент формазау, продукованого неінфікованими, обробленими сполуками клітинами на 50% від того, що продуковано неінфікованими, вільними від сполук клітинами. Терапевтичний індекс було розраховано поділом цитотоксичності ( $CC_{50}$ ) на антивірусну активність ( $EC_{50}$ ).

#### Аналізи чутливості

Сполуки тестували в аналізах фенотипічної чутливості у Virologic, Inc., [Дивись Petropoulos C J., Parkin N.T., Limoli K.L., Lie Y.S., Wnn T., Huang W., Tian H., Smith D., Winslow G.A., Capon DJ, Whitcomb JM. 2000 "A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1", Antimicrob Agents Chemother 44(4):920-928), або використовуючи аналіз, що описано тут. МТ-2 клітини інфікували ВІЛ-1 NL4-3 або ВІЛ-1 NL4-3(84V/L90M) та інкубували у присутності серійних напівлогарифмічних розбавлень тест-сполук. Через 3 доби надосадкові шари культури збирали та продукування вірусу, яке визначали за допомогою р24 ELISA, аналізували. Процент інгібування було розраховано як концентрацію р24 оброблених сполуками зразках, які порівнювали з інфікованим, вільним від сполук контролем. Інгібування вірусної реплікації визначають виміром зменшення представленого у надосадковому шарі культури ВІЛ р24, використовуючи комплект Beckman-Coulter р24 ВІЛ-1 Ag EIA та за доданням протоколом. Поглинання зчитують на мікропланшетному зчитувачі MRX (Dyplex Technologies)  $EC_{50}$  було розраховано як концентрацію сполуки, що викликає змінення продукування р24 інфікованими обробленими сполуками клітинами на 50% від того, що, продуковано інфікованими, вільними від сполук клітинами.

#### Аналіз RET ВІЛ-1-Протеази

Величини  $K_i$  для інгібіторів ВІЛ-1-протеази були визначені, використовуючи аналіз резонансним переносом енергії (RET). Мутантну форму цього ферменту (Q7S) використовують для цього аналізу, оскільки він більш стабільний проти авто-протеолізу, ніж природний білок. Цей фермент спершу частково очищають як тіла включення від лізату клітин. Його далі солюбілізують у 8М сечовині та пропускають через колонку Q-Sepharose (Pharmacia) для подальшої очистки. Для згортання цього білку зразки що містять Q7S діалізують у 50мМ натрій фосфаті з рН 7,0, 50мМ NaCl, 10мМ DTT, та 10% гліцерині.

Комерційно доступний пептидний субстрат (Molecular Probes Cat. №H-2930) RE(EDANS)SQNYPIVQK(DABCYL)R використовують для аналізу активності та  $K_i$ . Цей пептид кількісно розщеплюється ВІЛ-1 Пр по зв'язку Тир-Про. Флуорофор EDANS поглинає при 340нм та випромінює при 490нм. Реакцію проводять у 96-комірковому планшеті у загальному об'ємі 100мкл протягом 12 хвилин при 37°C у жорстко постійних умовах з 5мкМ субстрату та 2мМ концентрацією активного димеру ферменту. Літературні значення  $K_m$  для цього субстрату та ферменту складають  $103 \pm 8$ мкМ [Дивись Matayoshi, et al., "Novel Fluorogenic Substrates for Assaying Retroviral Proteases by Resonance Energy Transfer", Science 247, 954 (1990)]. Буфером для цієї реакції є 0,1М натрій ацетат рН 4,8, 1М NaCl, 1мМ EDTA, 5мМ дитіотреїтол, 10% диметилсульфоксид та 1мг/мл альбуміну сироватки корови. Криві інгібування підганяють використовуючи рівняння Моррисона компактного зв'язування.

Приклад №	Ave. $K_i$ (нМ)	Ave CPEEC <sub>5</sub> (мМ)	$EC_{50}$ чи $IC_{50}$ (мМ)
A3	1,7	0,37	
A4	4,1	0,591	
A5	2	0,433	
A6	0,22	0,036	
A7	0,49	0,104	0,832
A8	0,23	0,036	
A9	4	0,565	
A10	51	>1	
A11	19	0,93	
A12	1,7	1,09	
A13	44,1	>1	
A14	0,44	0,052	0,071*
A15	10,9	0,13	
A16	0,63	0,134	
A17	<0,1	0,045	0,102*
A18	0,38	0,193	
A19	10	0,442	
A20	0,13	0,037	0,147*

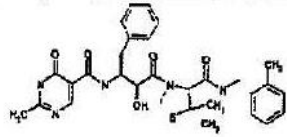
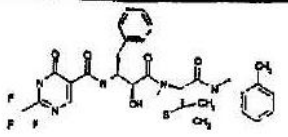
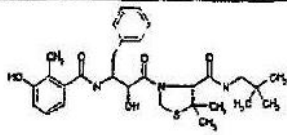
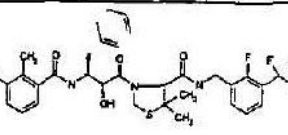
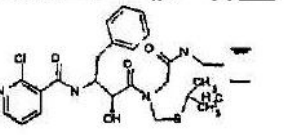
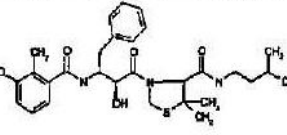
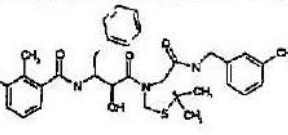
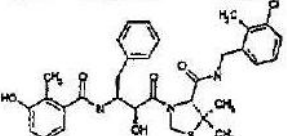
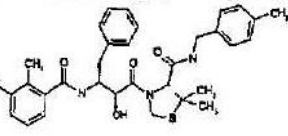
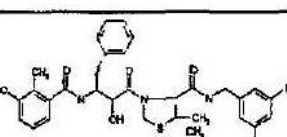
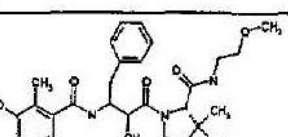
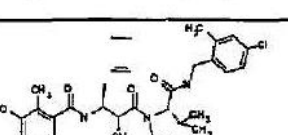
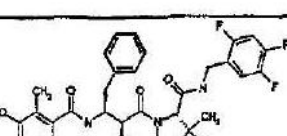
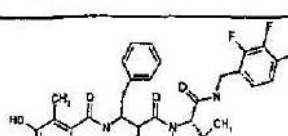
A21	1,9	0,717	
A22	0,32	0,061	0,226*
A23	0,65	0,072	
A24	0,18	0,104	0,831
A25	5,8	0,248	
A26	0,38	0,119	0,321*
A27	0,62	0,072	
A28	<0,1	0,041	
A29	<0,1	0,117	
A30	1,1	0,507	0,829*
A31	<0,1	0,041	
A32	<0,1	0,045	0,486
A33	<0,1	0,577	
A34	<0,1	0,036	
A35	<0,1	0,017	0,063
A36	0,59	0,519	
A37	0,13	0,161	
A38	0,17	0,078	0,401
A39	0,27	0,367	
A40	1,2	0,275	
A41	1,6	0,527	
A42	0,23	0,126	0,307
A43	0,35	0,561	
A44	0,14	0,022	0,472
A45	0,51	0,165	
A46	0,31	0,091	0,79
A47	2,3	1,813	
A48	0,19	0,417	
A49	1,2	0,13	
A50	0,26	0,224	
A51	1,3	0,667	
A52	37		
B1	2,5	0,905	
B2	0,78	0,396	
B3	4	0,409	
B8	0,31	0,095	0,405*
B4	1,7	0,551	
B5	1,6	0,508	
B6	1,6	0,589	
B7	1,9	0,68	
B8	1,5	0,552	
B10	<0,1	1,1	
B11	1,2	1,175	1,716*
B12	0,45	1,398	
B13	19% @ 64Nm		
B14	3,7	3,054	
B15	2	1,086	
B16	<0,1	0,298	1,754
B17	0,42	0,534	1,579
B18	0,29	0,457	
B19	<0,1	0,124	1,369
B20	2,1	0,427	
B21	4,6	0,598	
B22	1,8	1,613	
B23	0,42	1,42	
B24	5,5	2,316	
B25	2,7	1,794	
B26	2,9	1,712	
B27	3,5		
B28	153		
B29	0,12	1,256	
B30	1,1	1,227	
B31	1,5	1,316	
B32	4,9		
B33	1,2	1,286	
B34			
B35			
B36	<0,1	0,615	
B37	0,11	0,736	

B38			
B39	0,16		
B40	2,8	1,396	
B41	0,15		
B42	0,73		
B43	0,2		
B44	0,76	0,629	
B45	19,7		
B46	12,5		
B47	6,9		
B48	12	>3,2	
B49	17,2		
C1	0,38	0,627	0,427
C3	1,3	0,5	
C4	4,2		
C4	69		
C5	3,2		
C6	<0,1	0,164	1,475
C7	7,9		
C8	0,26	0,447	
C9	0,34	0,233	
C10	36		
C11	1,1	1,562	
D1	<0,01	0,052	0,601
D3	0,5	0,162	1,954
D4	0,7	0,016	1,954

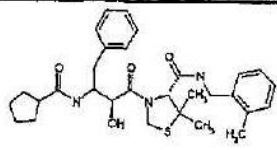
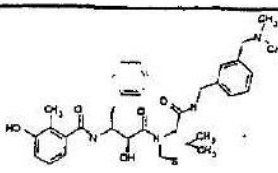
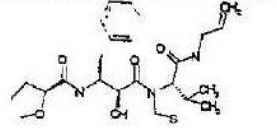
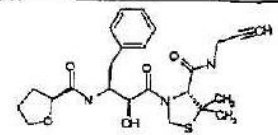
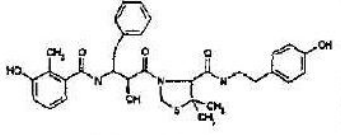
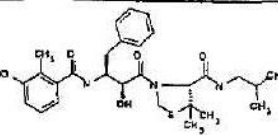
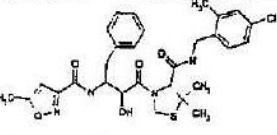
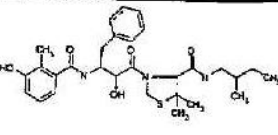
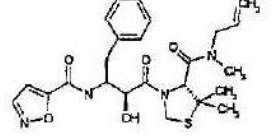
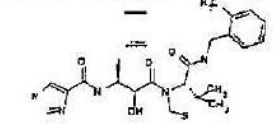
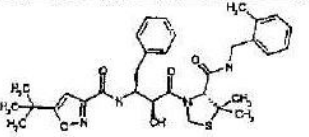
\*  $IK_{50}$  (мМ) визначено у Virologic Inc проти вірусу 461, 84V, 90M

Наступні сполуки отримано описаними тут способами, вони показали показану активність:



МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА	$K_i$	$IK_{50}$	МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА	$K_i$	$IK_{50}$
	209	10		1700	10
	0.1	0.053		62	
	0.75				
	0.1	0.072		1.5	0.076
	0.2	0.113		0.73	0.141
	0.36	0.144		0.24	0.158
				0.26	0.207
	0.17	0.289		0.11	0.334



МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА	$K_i$	$IK_{50}$	МОЛЕКУЛЯРНА СТРУКТУРА	$K_i$	$IK_{50}$
	12.1			10.5	3.2
	17.3	3.303		16.8	3.745
	13.1			0.1	
	28	4.132		0.1	
	24.6	4.951		55.8	10
	214	10			

Наступні сполуки отримано описаними тут способами, вони показали показану активність:

Хоч винахід описано у термінах переважних втілень та конкретних прикладів, фахівцям зрозуміло, що різні зміни та модифікації можна робити експериментально без виходу за рамки винаходу. Отже, винахід слід розуміти як не обмежений вищенаведеним детальним описом, але як визначений доданими пунктами формули винаходу та їх еквівалентами.