



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96113 (13) C2

(51) МПК (2011.01)  
C07D 207/273 (2006.01)  
A61K 38/00  
A61P 19/08 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
A61P 29/00  
A61P 31/04 (2006.01)  
A61P 35/00  
A61P 37/06 (2006.01)  
A61P 43/00  
C07D 401/12 (2006.01)  
C07K 5/02 (2006.01)  
C07K 5/023 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

### (54) ІНГІБІТОРИ КАСПАЗ

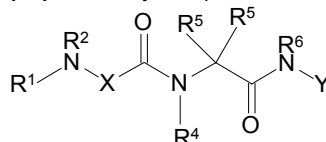
1

(21) 20041210341  
(22) 15.12.2004  
(24) 10.10.2011  
(31) 60/078,770  
(32) 19.03.1998  
(33) US  
(62) 2000105920/М, 19.03.1999  
(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.  
(72) ВАННАМЕЙКЕР, МАРІОН, В., US, БЕМІС, ГАЙ, В., US, ЧАРІФСОН, ПОЛ, С., US, ЛАУФФЕР, ДЕВІД, ДЖ., US, МАЛЛІКЕН, МАЙКЛ, Д., US, МУРКО, МАРК, А., US, ВІЛСОН, КЕЙТ, П., US, ЯНЕТКА, ДЖЕЙМС, В., US, ДЕВІС, РОБЕРТ, ДЖ., GB, ГРІЛЛО, АННА-ЛАУРА, FR, ШІ, ЖАН, CN, ФОРСТЕР, КОРНЕЛІЯ, ДЖ., US  
(73) ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛС ІНКОРПОРЕЙТЕД, US  
(56) WO 9535308 A (VERTEX PHARMA) 28.12.1995  
WO 9722619 A (VERTEX PHARMA) 26.06.1997  
WO 9811129 A (IDUN PHARMACEUTICALS INC) 19.03.1998  
KARANEWSKY D S ET AL: "Conformationally constrained inhibitors of caspase-1 (interleukin -1beta converting enzyme) and of the human CED-3 homologue caspase-3 (CPP32, APOPAIN)" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 8, no. 19, 6 October 1998, page 2757-2762 XP004139615  
VILLA P ET AL: "Caspases and caspase inhibitors" TIBS TRENDS IN BIOCHEMICAL SCIENCES, vol. 22, no. 10, 1 October 1997, page 388-393 XP004091999  
MULLICAN M D ET AL: "THE SYNTHESIS AND EVALUATION OF PEPTIDYL ASPARTYL

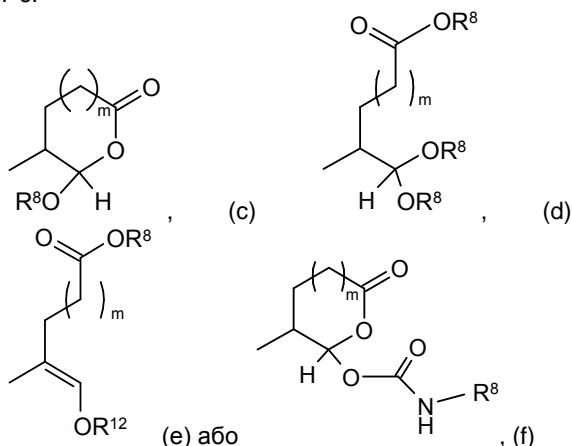
2

ALDEHYDES AS INHIBITORS OF ICE" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 4, no. 19, 1 January 1994, pages 2359-2364, XP000653042

(57) 1. Сполука, представлена формулою I:



де:  
Y є:

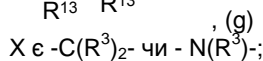


(e) або  
R<sup>6</sup> є H чи R<sup>6</sup> і Y, разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють кільце (g):

(13) C2

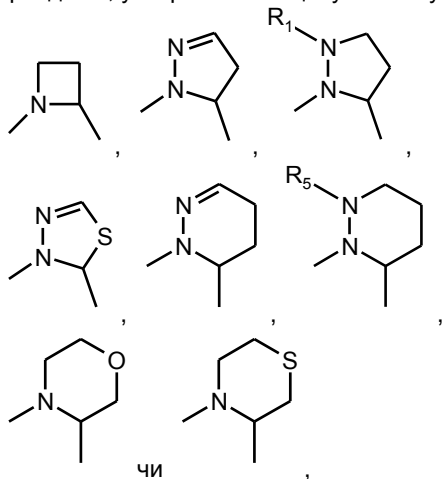
(11) 96113

(19) UA

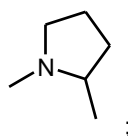

$$\begin{aligned} &R^8 \in H, -C(O)R^8, -C(O)C(O)R^8, -S(O)_2R^8, -S(O)R^8, \\ &-C(O)OR^8, -C(O)N(H)R^8, -S(O)_2N(H)-R^8, S(O)N(H)-R^8, \\ &-C(O)C(O)N(H)R^8, -C(O)CH=CHR^8, -C(O)CH_2OR^8, - \\ &C(O)CH_2N(H)R^8, -C(O)N(R^8)_2, -S(O)_2N(R^8)_2, \\ &S(O)N(R^8)_2, -C(O)C(O)N(R^8)_2, -C(O)CH_2N(R^8)_2, \\ &-CH_2R^8, -CH_2\text{-алкеніл-}R^8 \text{ чи } -CH_2\text{-алкініл-}R^8. \end{aligned}$$

$R^2$  є -H і кожен  $R^3$  незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, - $R^8$ , алкеніл- $R^9$  чи алкініл- $R^9$ , чи  $R^2$  і один  $R^3$  разом із атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений - $R^{10}$ , атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений - $R^{11}$ , атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений - $R^1$ ;

$R^4$  є -H і кожен  $R^5$  незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, - $R^8$ , -алкеніл- $R^9$  чи -алкіл- $R^9$ , чи  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з:



де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{10}$ , атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{11}$  і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений  $R^1$ , чи  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему:



кожен  $R^8$  незалежно являє собою -алкіл, циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{10}$ , атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{11}$  і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений  $R^1$ ;

кожен R<sup>9</sup> незалежно являє собою -арил, -гетероарил, циклоалкіл чи -гетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>;

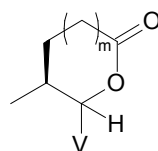
кожен  $R^{10}$  незалежно являє собою -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, -S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи -CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{11}$  і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений  $R^1$ ; і

кожен R<sup>11</sup> незалежно являє собою -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, перфторалкіл, -О-алкіл, -О-арил, -О-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи -CH<sub>2</sub>N(алкіл);

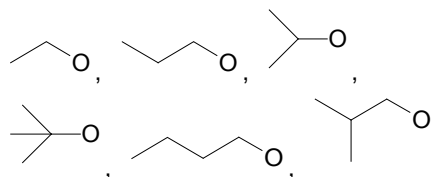
$R^{12}$  являє собою -C(O)алкіл, -C(O)циклоалкіл, -C(O)алкіларил, -C(O)алкілгетероарил, -C(O)гетероцикліл чи -C(O)алкілгетероцикліл; і

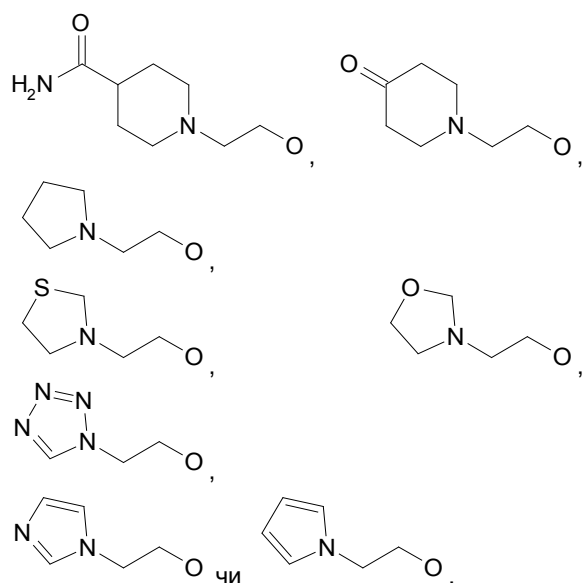
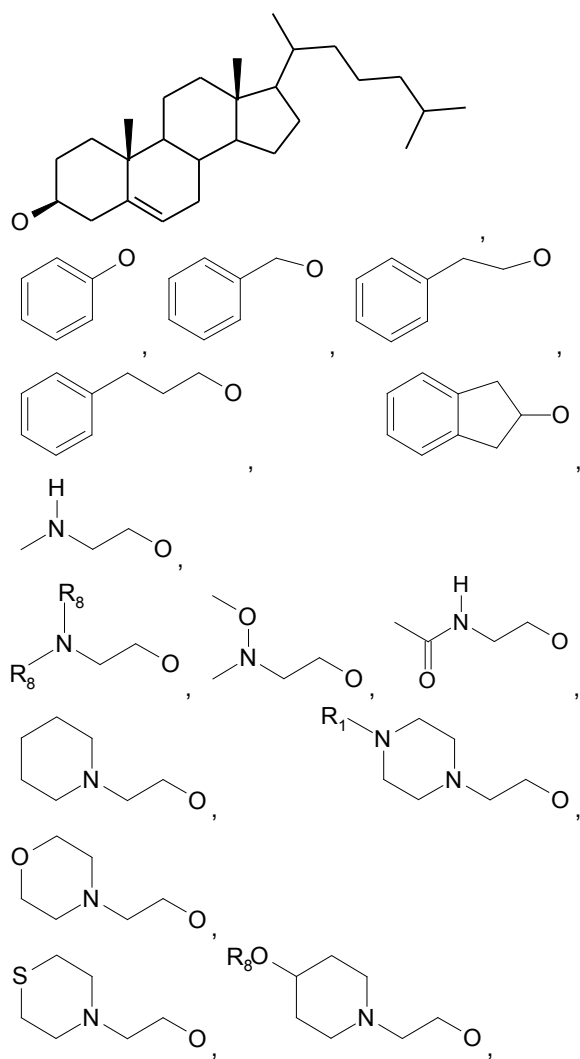
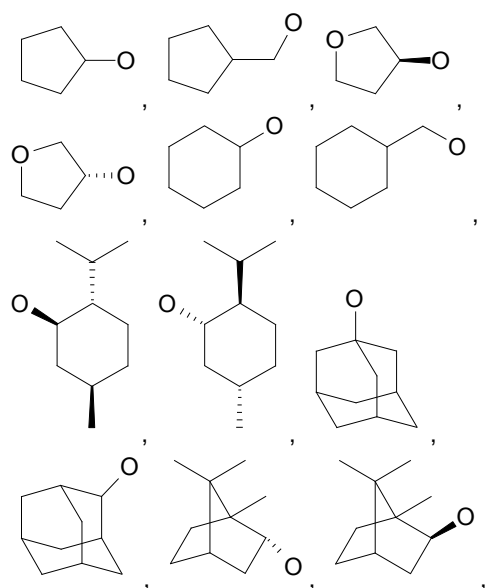
$R^{13}$  являє собою -H, -алкіл, -арил, -алкіларил чи -алкілгетероарил.

2. Сполука за п. 1, де  $Y$  є:

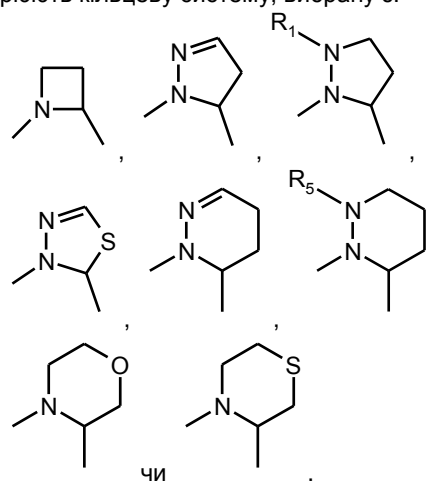


і V являє собою:  $\text{CH}_3\text{O}$ .

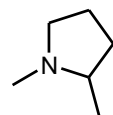




3. Сполука за будь-яким із пп. 1, 2, де  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з:



де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{10}$ , чи  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему:

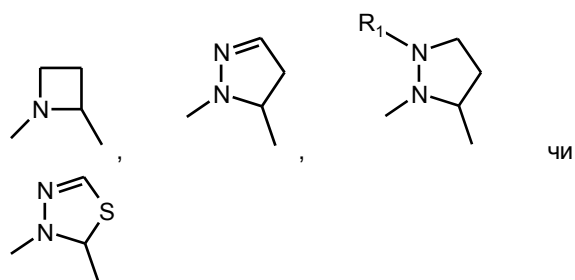


4. Сполука за п. 3, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил, ізопропіл, трет-бутил,  $-\text{CH}_2\text{Salкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Salкіл}$  чи  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ .

5. Сполука за п. 4, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил.

6. Сполука за п. 5, де  $R^1$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  чи  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ .

7. Сполука за п. 3, де  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з:



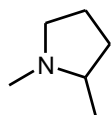
і інший  $R^5$  являє собою H, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{10}$ .

8. Сполука за п. 7, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил, ізопропіл, трет-бутил,  $-\text{CH}_2\text{Salкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Salкіл}$  чи  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ .

9. Сполука за п. 8, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил.

10. Сполука за п. 9, де  $R^1$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  чи  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ .

11. Сполука за п. 3, де один  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему:



а інший  $R^5$  є H.

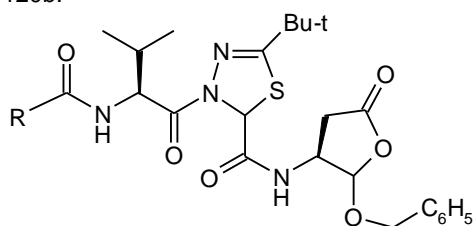
12. Сполука за п. 11, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил, ізопропіл, трет-бутил,  $-\text{CH}_2\text{Salкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Salкіл}$  чи  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{алкіл}$ .

13. Сполука за п. 12, де один  $R^3$  є -H, а інший  $R^3$  є метил.

14. Сполука за п. 13, де  $R^1$  є  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$  чи  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ .

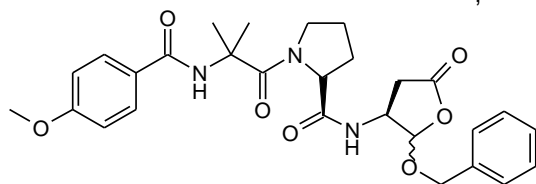
15. Сполука за п. 3, де  $m=0$ .

16. Сполука за п. 1, яка вибрана з групи, що складається зі сполук 41, 45, 51, 56, 60, 64, 68, 72, 76-93, 98a-z, 98aa-az, 98ba і 98bb, 110, 111, 120a і 120b:

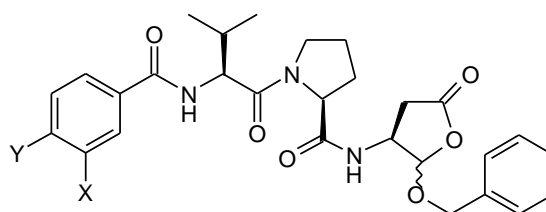


41,  $\text{R}=\text{CH}_3$

45,  $\text{R}=4\text{-MeOPh-}$

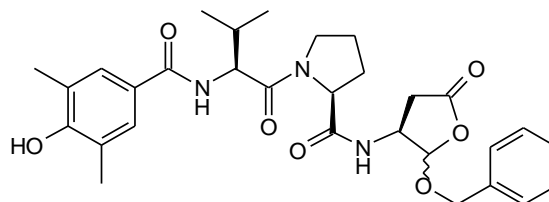


51

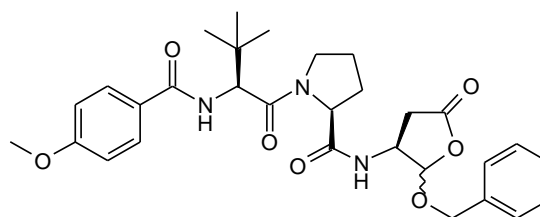


56,  $\text{X}=\text{H}$ ,  $\text{Y}=\text{MeO}$

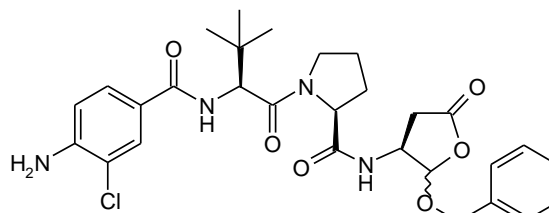
60,  $\text{X}=\text{Cl}$ ,  $\text{Y}=\text{NH}_2$



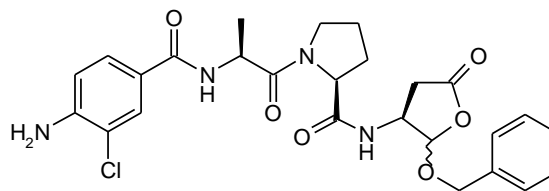
64



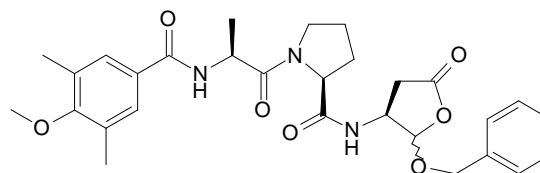
68



72



76

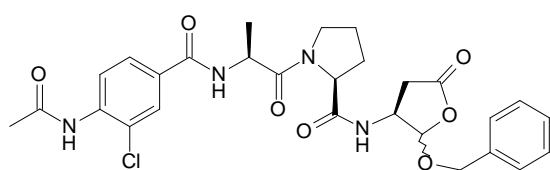


77

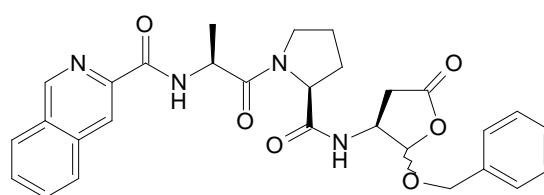
9

96113

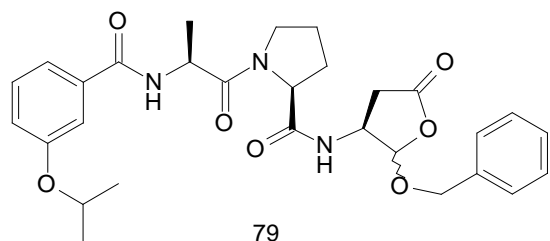
10



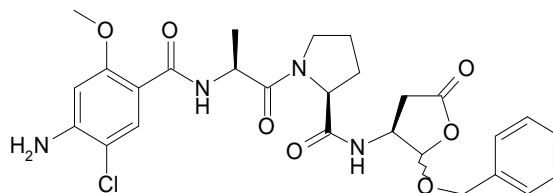
78



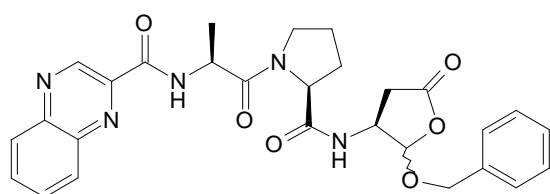
85



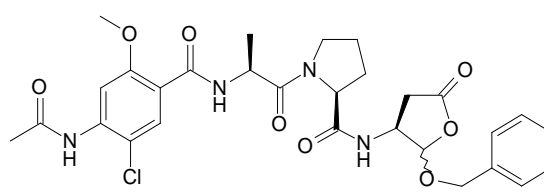
79



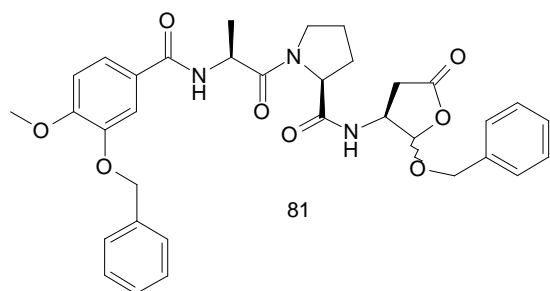
86



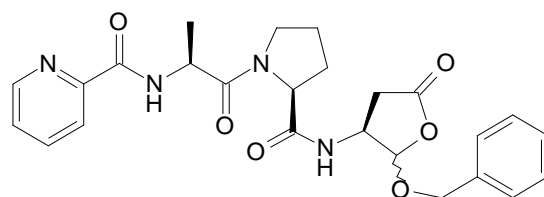
80



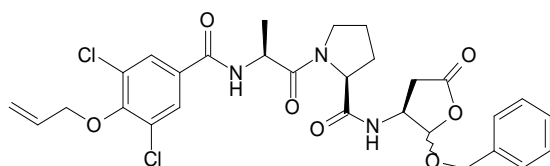
87



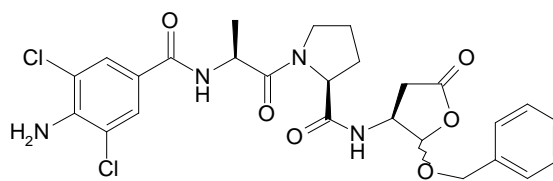
81



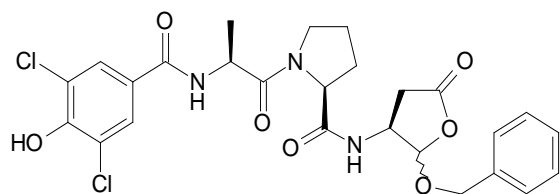
88



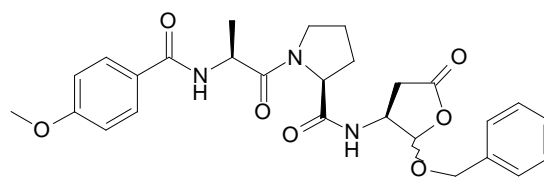
82



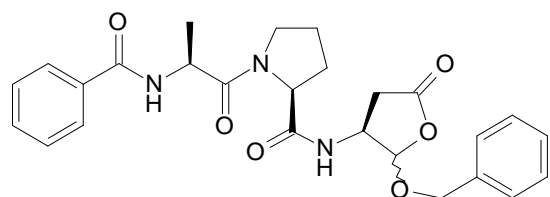
89



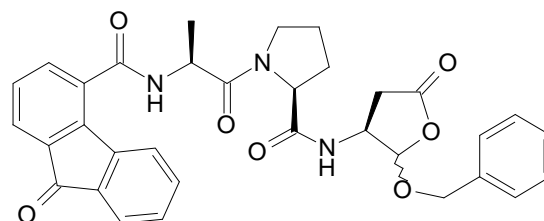
83



90



84

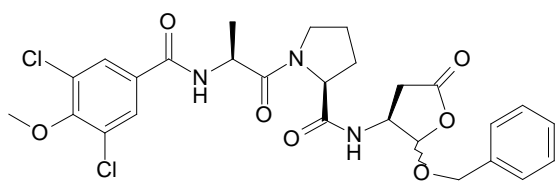


91

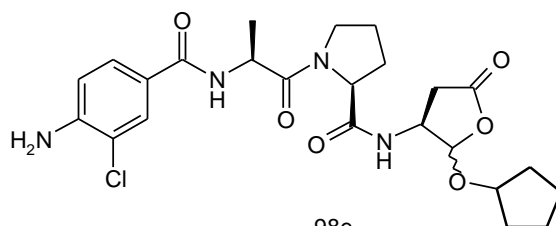
11

96113

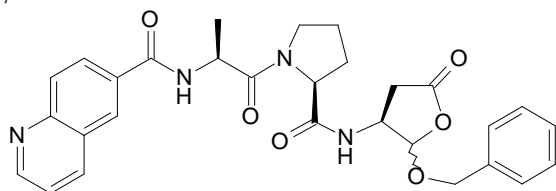
12



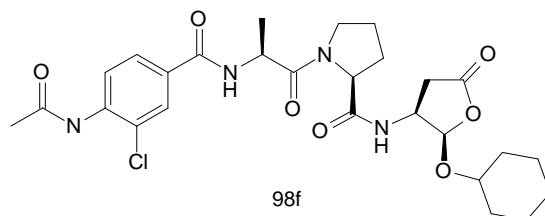
92



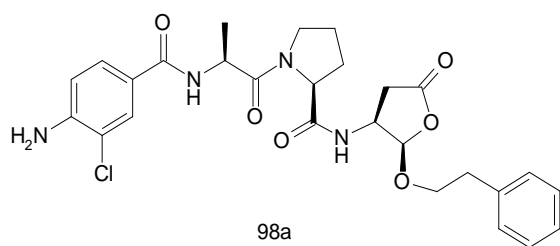
98e



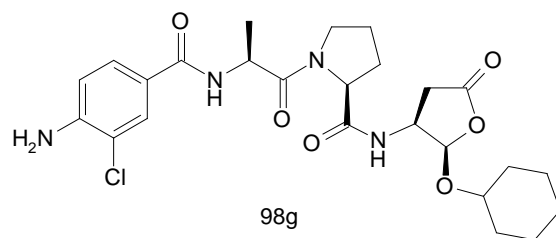
93



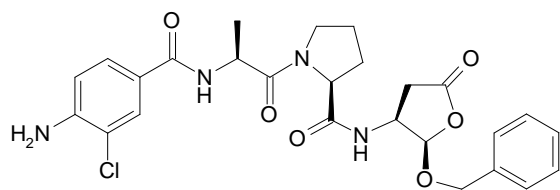
98f



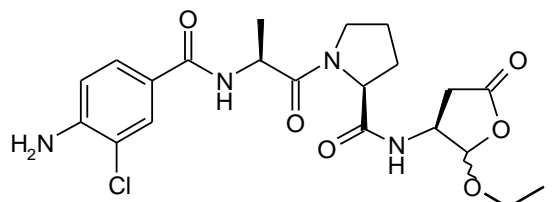
98a



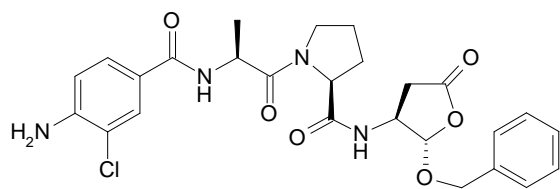
98g



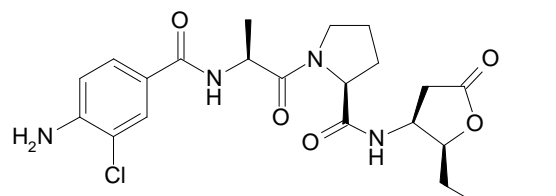
98b



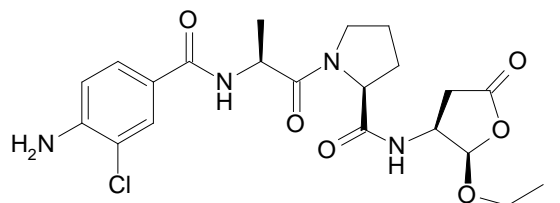
98h



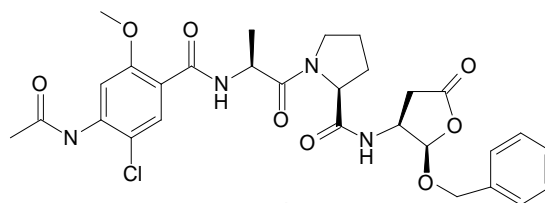
98c



98i

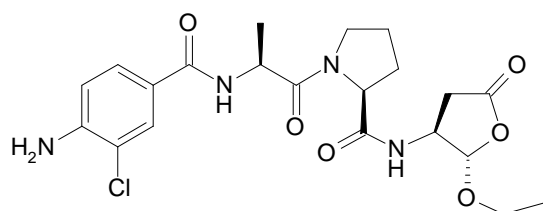


98d

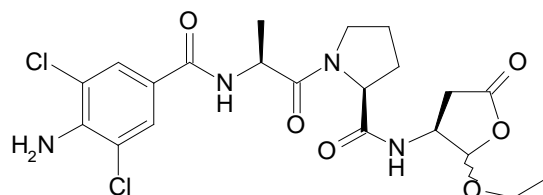


98j

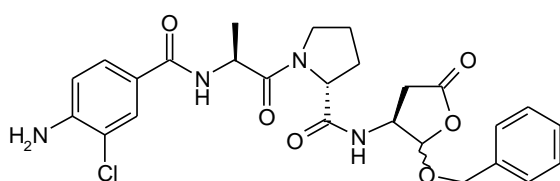
13



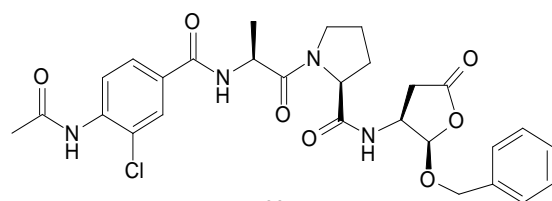
98k



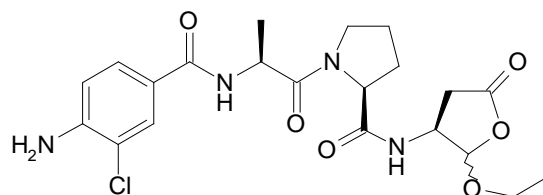
98l



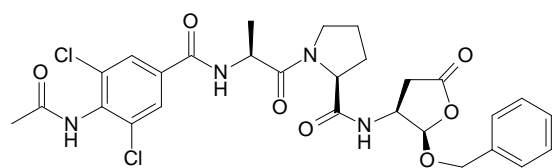
98m



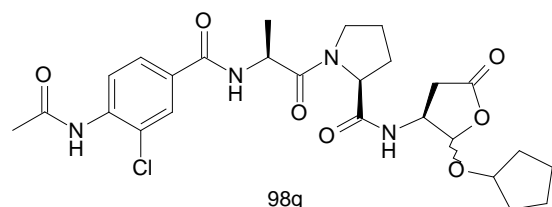
98n



98o



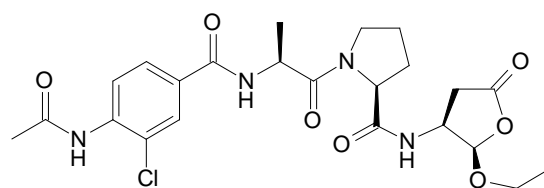
98p



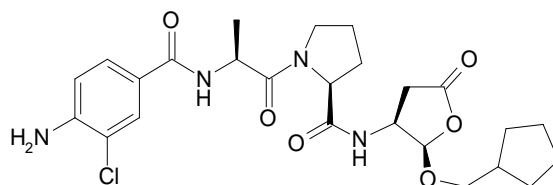
98q

96113

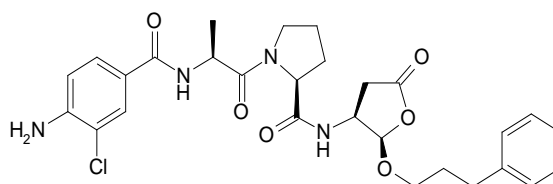
14



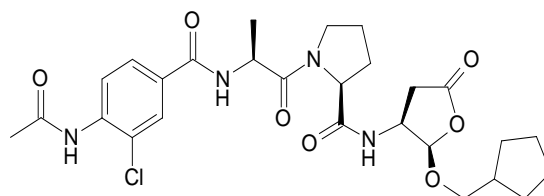
98r



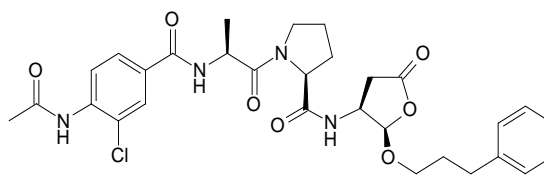
98s



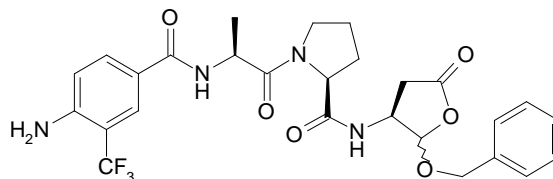
98t



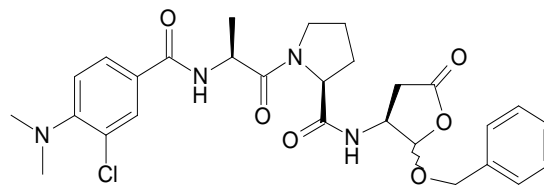
98u



98v

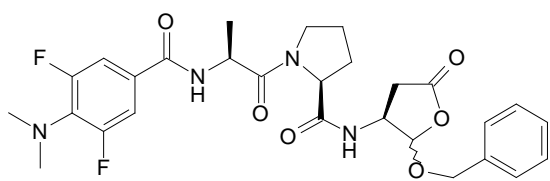


98w

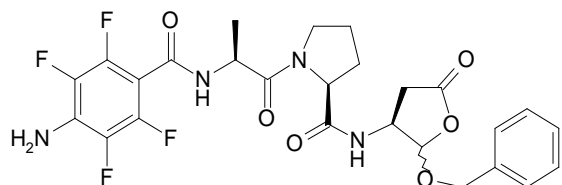


98x

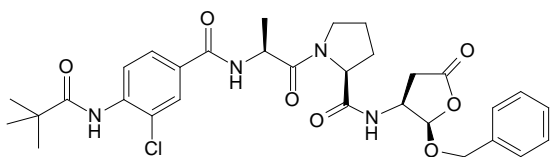
15



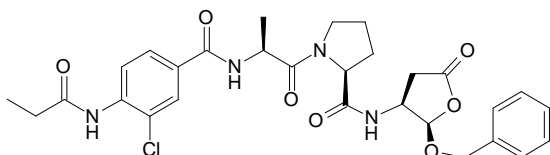
98y



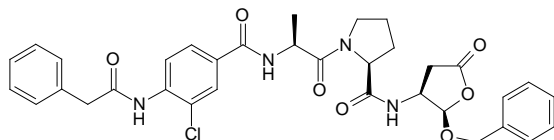
98z



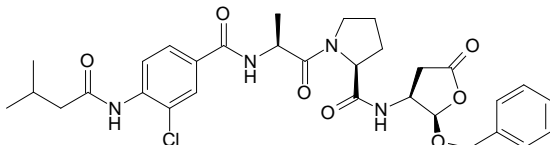
98aa



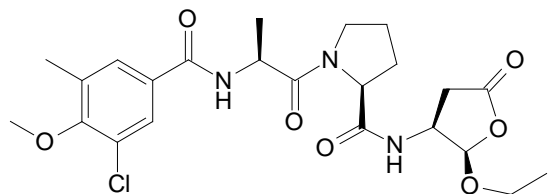
98ab



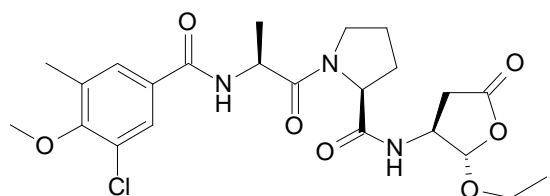
98ac



98ad



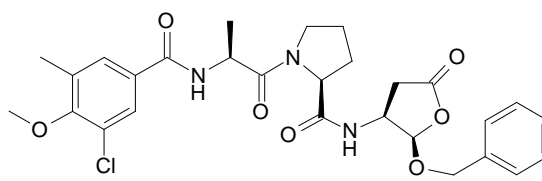
98ae



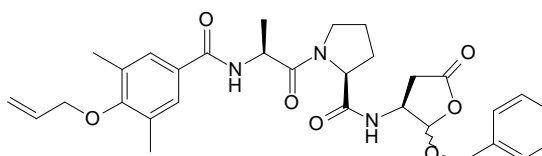
98af

96113

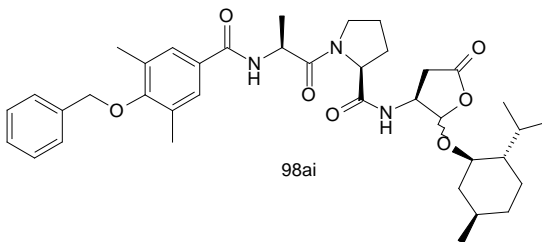
16



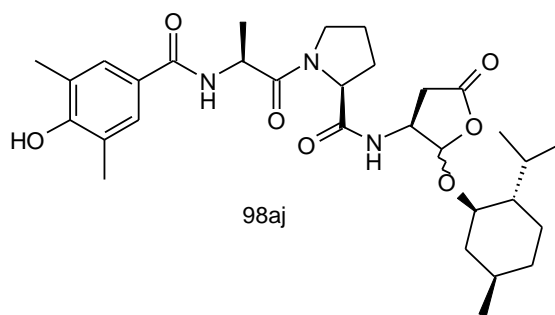
98ag



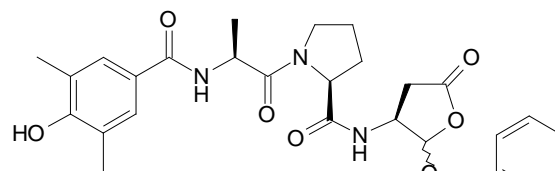
98ah



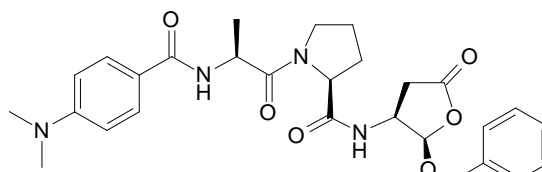
98ai



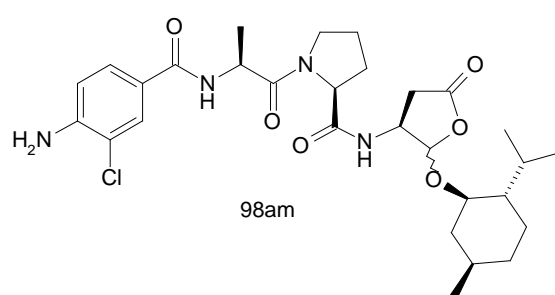
98aj



98ak



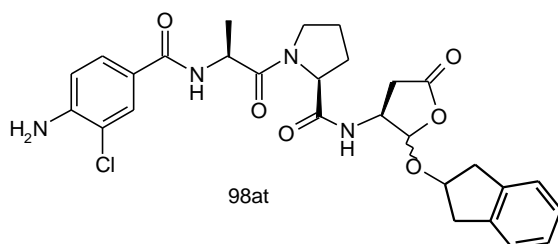
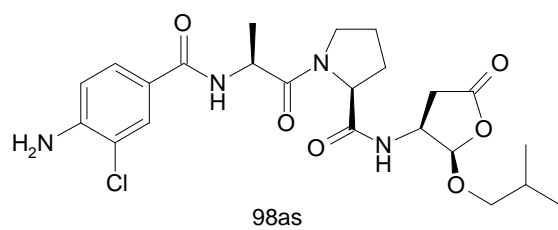
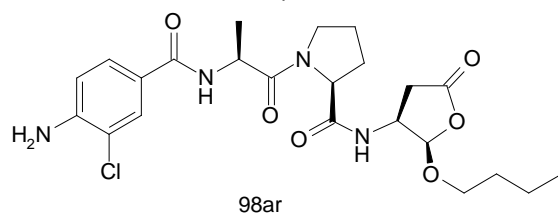
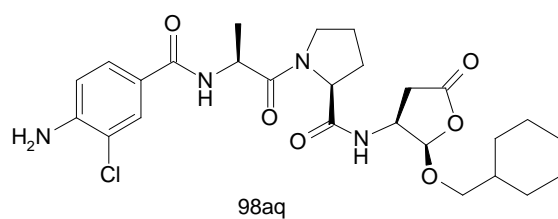
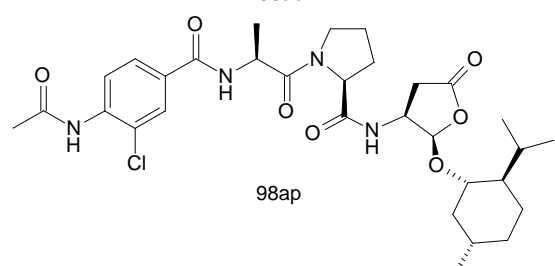
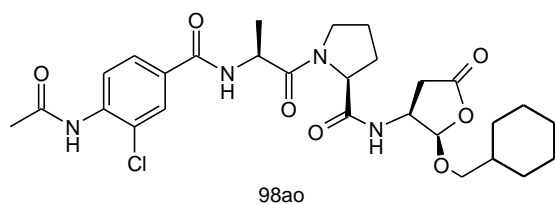
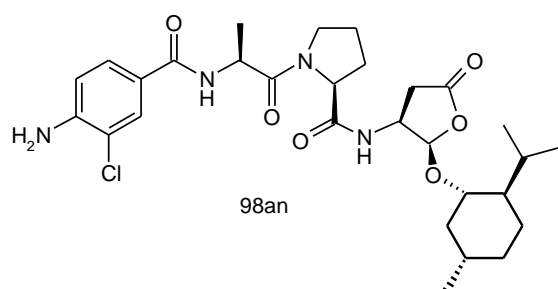
98al



98am

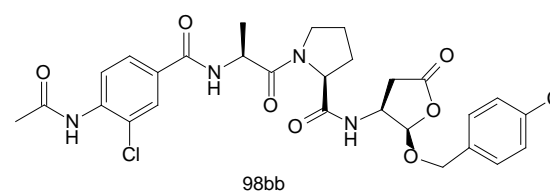
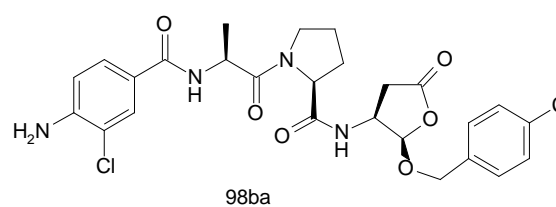
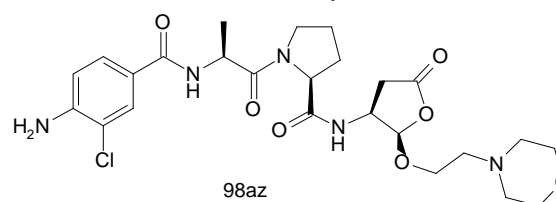
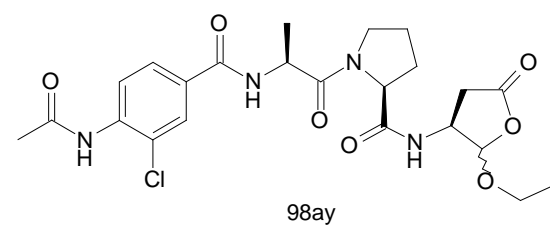
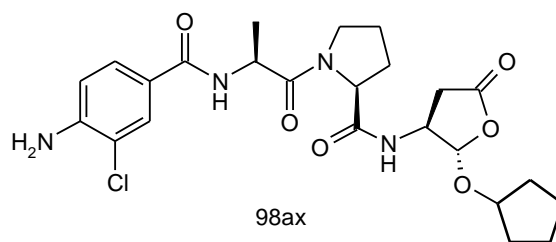
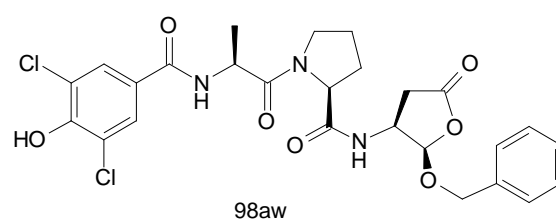
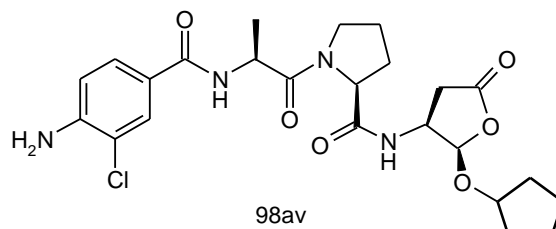
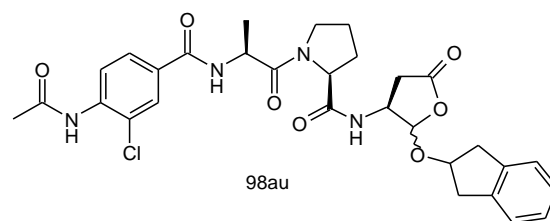


17



96113

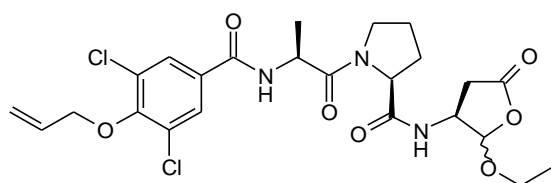
18



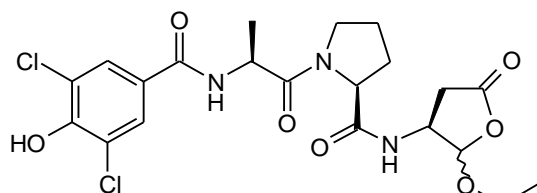
19

96113

20

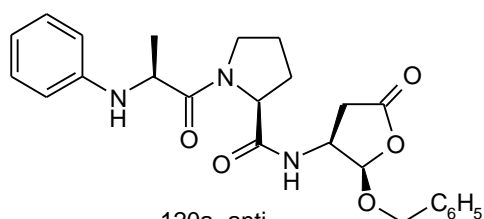


110



111

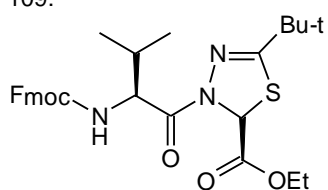
i



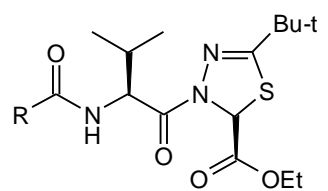
120a=anti

120b=syn

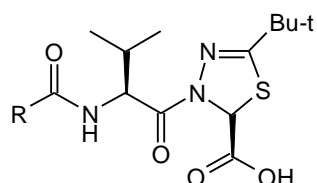
17. Сполука, яка вибрана з групи, що складається зі сполук 37, 38, 39, 43, 44, 49, 50, 54, 55, 58, 67, 67b, 71, 75, 96a-96c, 97a-97c, 100, 101, 106, 107 та 109:



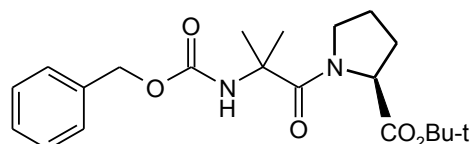
37

38, R=CH<sub>3</sub>

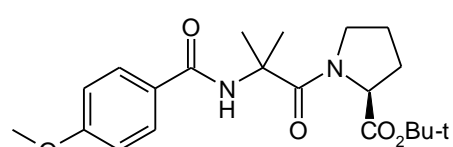
43, R=4-MeOPh-

39, R=CH<sub>3</sub>

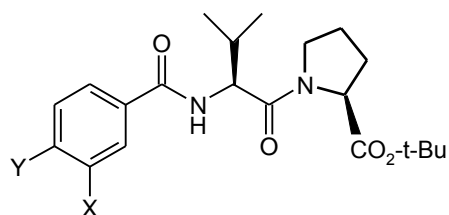
44, R=4-MeOPh-



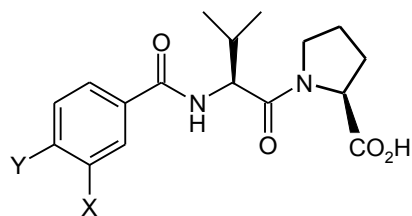
49



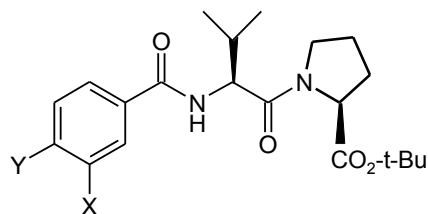
50



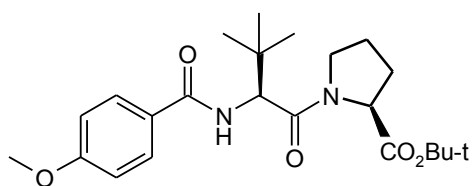
54, X=H, Y=MeO



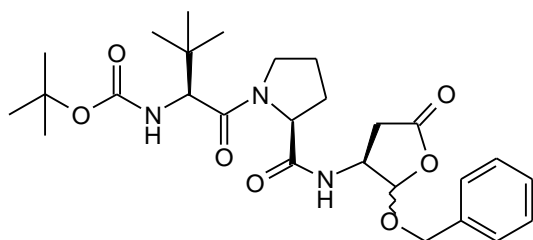
55, X=H, Y=MeO

58, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>

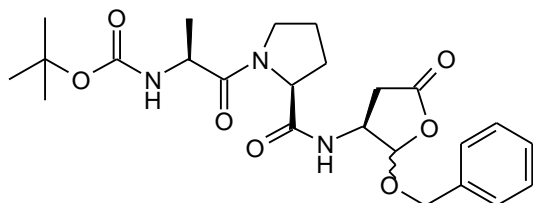
21



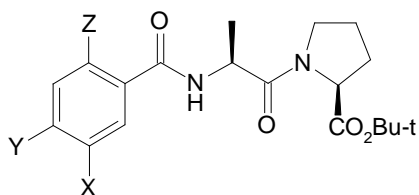
67



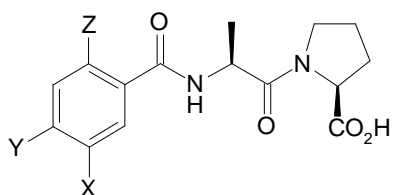
71



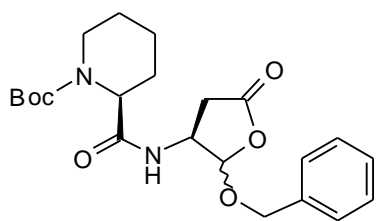
75

96a, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H

96b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

96c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O97a, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H

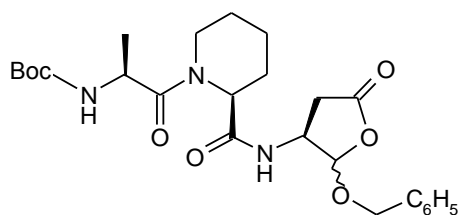
97b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

97c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O

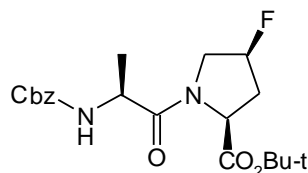
100

96113

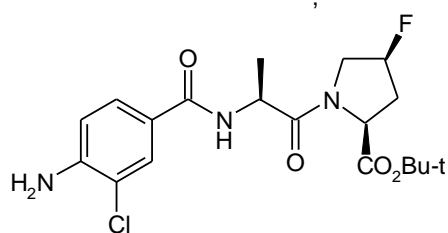
22



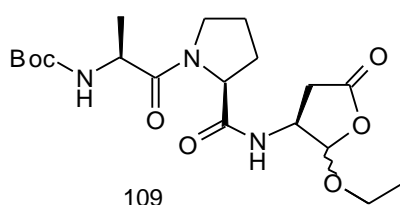
101



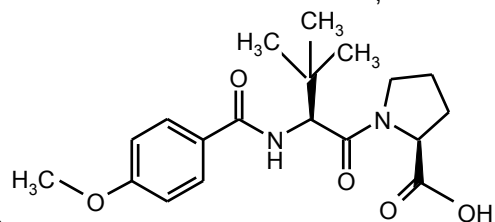
106



107



109



67b

18. Фармацевтична композиція, що містить: а) сполуку за будь-яким із пп. 1-16; і б) фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант чи наповнювач.

19. Спосіб лікування чи профілактики захворювання, вибраного з захворювання, опосередкованого IL-1, захворювання, опосередкованого апоптозом, запального захворювання, аутоімунного захворювання, деструктивного захворювання кісток, порушення проліферації, інфекційного захворювання, дегенеративного захворювання, некротичного захворювання, захворювання, обумовленого надлишковим вживанням алкоголю, захворювання, опосередкованого вірусами, запального перитоніту, остеоартриту, панкреатиту, астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, гломерулонефриту, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчка, склеродерми, хронічного тиреоїдиту, хвороби Грейвса, аутоімунного гастриту, інсулінозалежного цукрового діабету (тип I), аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної нейтропенії, тромбоцитопенії, хронічного активного гепатиту,

псевдопаралітичної міастенії, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, псоріазу, атрофічного дерматиту, реакції трансплантанта проти хазяїна, остеопорозу, лейкоїї і споріднених ним захворювань, мієлодиспластичного синдрому, множинних порушень кісток, пов'язаних з мієломою, гострої мієлогенної лейкоїї, хронічної мієлогенної лейкоїї, метастазуючої меланоми, саркоми Капоші, множинної мієломи, сепсису, септичного шоку, шигельозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку, ішемії міокарда, атрофії спинальних м'язів, множинного склерозу, енцефаліту, пов'язаного зі СНІДом, енцефаліту, пов'язаного з ВІЛ, старіння, облісіння, нейрологічного порушення, пов'язаного з крововиливом у мозок, виразкового коліту, травматичного ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, гепатиту-В, гепатиту-С, гепатиту-Г, жовтої лихоманки, лихоманки денге чи японського енцефаліту, у хворого, який включає стадію введення зазначеному хворому сполуки відповідно до будь-якого з пп. 1-16 чи фармацевтичної композиції за п. 18.

20. Спосіб за п. 19, у якому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт, запальний перитоніт, септичний шок, панкреатит, травматичне ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, остеоартрит, астму, псоріаз, хворобу Альцгеймера, атрофічний дерматит, лейкоїї і споріднені ним захворювання, мієлодиспластичний синдром чи множинну мієлому.

21. Застосування сполуки за будь-яким із пп. 1-16 для виробництва ліків для лікування чи профілактики захворювання, вибраного з захворювання, опосередкованого ІЛ-1, захворювання, опосередкованого апоптозом, запального захворювання, аутоімунного захворювання, деструктивного захворювання кісток, порушення проліферації, інфекційного захворювання, дегенеративного захворювання, некротичного захворювання, захворювання, обумовленого надлишковим вживанням алкоголю, захворювання, опосередкованого вірусами, запального перитоніту, остеоартриту, панкреатиту, астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, гломерулонефриту, ревматоїдного артрит, системного червоного вовчака, склеродерми, хронічного тиреоїдиту, хвороби Грейвса, аутоімунного гастриту, інсулінозалежного цукрового діабету (тип І), аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної нейтропенії, тромбоцитопенії, хронічного активного гепатиту, псевдопаралітичної міастенії, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, псоріазу, атрофічного дерматиту, реакції трансплантанта проти хазяїна, остеопорозу, лейкоїї і споріднених ним захворювань, мієлодиспластичного синдрому, множинних порушень кісток, пов'язаних з мієломою, гострої мієлогенної лейкоїї, хронічної мієлогенної лейкоїї, метастазуючої меланоми, саркоми Капоші, множинної мієломи, сепсису, септичного шоку, шигельозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку, ішемії міокарда, атрофії спинальних м'язів, множинного склерозу, енцефаліту, пов'язаного зі СНІДом, енцефаліту, пов'язаного з ВІЛ, старіння,

облісіння, нейрологічного порушення, пов'язаного з крововиливом у мозок, виразкового коліту, травматичного ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, гепатиту-В, гепатиту-С, гепатиту-Г, жовтої лихоманки, лихоманки денге чи японського енцефаліту, у хворого.

22. Застосування фармацевтичної композиції за п. 18 для виробництва ліків для лікування чи профілактики захворювання, вибраного з захворювання, опосередкованого ІЛ-1, захворювання, опосередкованого апоптозом, запального захворювання, аутоімунного захворювання, деструктивного захворювання кісток, порушення проліферації, інфекційного захворювання, дегенеративного захворювання, некротичного захворювання, захворювання, обумовленого надлишковим вживанням алкоголю, захворювання, опосередкованого вірусами, запального перитоніту, остеоартриту, панкреатиту, астми, синдрому респіраторного дистресу дорослих, гломерулонефриту, ревматоїдного артрит, системного червоного вовчака, склеродерми, хронічного тиреоїдиту, хвороби Грейвса, аутоімунного гастриту, інсулінозалежного цукрового діабету (тип І), аутоімунної гемолітичної анемії, аутоімунної нейтропенії, тромбоцитопенії, хронічного активного гепатиту, псевдопаралітичної міастенії, запального захворювання кишечника, хвороби Крона, псоріазу, атрофічного дерматиту, реакції трансплантанта проти хазяїна, остеопорозу, лейкоїї і споріднених ним захворювань, мієлодиспластичного синдрому, множинних порушень кісток, пов'язаних з мієломою, гострої мієлогенної лейкоїї, хронічної мієлогенної лейкоїї, метастазуючої меланоми, саркоми Капоші, множинної мієломи, сепсису, септичного шоку, шигельозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, ішемії головного мозку, ішемії міокарда, атрофії спинальних м'язів, множинного склерозу, енцефаліту, пов'язаного зі СНІДом, енцефаліту, пов'язаного з ВІЛ, старіння, облісіння, нейрологічного порушення, пов'язаного з крововиливом у мозок, виразкового коліту, травматичного ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, гепатиту-В, гепатиту-С, гепатиту-Г, жовтої лихоманки, лихоманки денге чи японського енцефаліту, у хворого.

23. Застосування за п. 21, у якому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт, запальний перитоніт, септичний шок, панкреатит, травматичне ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, остеоартрит, астму, псоріаз, хворобу Альцгеймера, атрофічний дерматит, лейкоїї і споріднені ним захворювання, мієлодиспластичний синдром чи множинну мієлому.

24. Застосування за п. 22, у якому захворювання являє собою ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт, запальний перитоніт, септичний шок, панкреатит, травматичне ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, остеоартрит, астму, псоріаз, хворобу Альцгеймера, атрофічний дерматит, лейкоїї і споріднені ним захворювання, мієлодиспластичний синдром чи множинну мієлому.

Цей винахід стосується нових класів сполук, які є інгібіторами каспаз, зокрема інгібіторами інтерлейкін-1 $\beta$ -перетворюючого ферменту (ICE). Цей винахід стосується також фармацевтичних композицій, що включають ці сполуки. Зокрема, сполуки і фармацевтичні композиції цього винаходу добре придатні для гальмування активності каспази і, отже, можуть бути успішно застосовані як агенти, спрямовані проти захворювань, опосередкованих інтерлейкіном-1 (IL-1), апоптозом, фактором, що індукує інтерферон- $\gamma$  (IGIF), чи інтерфероном- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), включаючи запальні захворювання, аутоімунні захворювання, деструктивні захворювання кісток, порушення проліферації, інфекційні захворювання і дегенеративні захворювання. Цей винахід також стосується способів гальмування активності каспаз і зниження продукції IGIF і продукції IFN- $\gamma$ , а також способів лікування захворювань, опосередкованих інтерлейкіном-1, апоптозом, і інтерфероном- $\gamma$ , із застосуванням сполук і композицій цього винаходу. Цей винахід також стосується способів одержання сполук цього винаходу.

Інтерлейкін-1 (IL-1) являє собою основний прозапальний і імунорегулювальний білок, що стимулює диференціювання і проліферацію фібробластів, продукування простагландинів, колагенази і фосфоліпази синовіальними клітинами і хондроцитами, дегрануляцію базофілів і еозинофілів і активацію нейтрофілів. Oppenheim J.H. et al. *Immunology Today*, 7, pp. 45-56 (1986). Таким чином, його залучено до патогенезу хронічних і гострих запальних і аутоімунних захворювань. Наприклад, при ревматоїдному артриті IL-1 є медіатором як симптомів запалення, так і руйнування протеогліканів хряща в уражених суглобах. Wood D. D. et al., *Arthritis Rheum.* 26, 975, (1983); Pettipher E.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 71, 295 (1986); Arend W.P. and Dayer J.M., *Arthritis Rheum.* 38, 151 (1995). IL-1 є також високоефективним агентом, що викликає резорбцію кістки. Jandiski J.J., *J. Oral Path* 17, 145 (1988); Dewhirst F.E. et al., *J. Immunol.* 8, 2562 (1985). При деструктивних захворюваннях кісток, таких як остеоартрит і множинна мієлома, його по-іншому називають як "фактор, що активує остеокласти". Betaille R. et al., *Int. J. Clin. Lab. Res.* 21(4), 283 (1992). При визначених порушеннях проліферації, таких як гостра мієлогенна лейкемія і множинна мієлома, IL-1 може стимулювати ріст пухлинних клітин і їхню адгезію. Bani M.R., *J. Natl. Cancer Inst.* 83, 123, (1991); Vidal-Vanaclocha F., *Cancer Res.* 54, 2667 (1994). При цих порушеннях IL-1 також стимулює продукування інших цитокінів, таких як IL-6, що може модулювати розвиток пухлини (Tartour et al., *Cancer Res.* 54, p.6243 (1994)). IL-1 продукується переважно моноцитами периферичної крові у вигляді складової запальної відповіді й існує в двох окремих формах з агоністичною дією, IL-1 $\alpha$  і IL-1 $\beta$ . Mosely B. S. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 84, pp. 4572-4576 (1987); Lonnemann G. et al., *Eur. J. Immunol.*, 19, pp. 1531-1536 (1989).

IL-1 $\beta$  синтезується у вигляді біологічно неактивного попередника, pIL-1 $\beta$ . У pIL-1 $\beta$  відсутня звичайна лідируюча послідовність і він не піддається дії пептидаз, що відщеплюють сигнальну послідовність. March C.J., *Nature*, 315, pp. 641-647 (1985). Замість цього pIL-1 $\beta$  розщеплюється між Asp-116 і Ala-117 інтерлейкін-1 $\beta$ -перетворюючим ферментом (ICE) з одержанням біологічно активного С-кінцевого фрагмента, який виявляється в сироватці людини і синовіальній рідині. Sleath P.R. et al., *J. Biol. Chem.*, 265, pp.14526-14528 (1992); Howard A.D. et al., *J. Immunol.*, 147, pp.2964-2969 (1991). ICE являє собою цистеїнову протеазу, локалізовану, у першу чергу, у моноцитах. Вона перетворює попередник IL- $\beta$  у зрілу форму. Black R.A. et al., *FEES Lett.*, 247, pp.-386-390 (1989); Kostura M.J. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 86, pp.5227-5231 (1989). Процесинг за допомогою ICE необхідний також для транспорту зрілого IL-1 $\beta$  через клітинну мембрану.

ICE (чи каспаза-1) є членом сімейства гомологічних ферментів, названих каспазами. Ці гомологи мають подібні послідовності в районах активних місць ферментів. Такі гомологи (каспази) включають TX (чи ICE<sub>rel-II</sub>, чи ICH-2) (каспаза-4) (Faucheu et al., *EMBO J.*, 14, p. 1914 (1995); Kamens J. et al., *J. Biol. Chem.*, 270, p. 15250 (1995); Nicholson et al., *J. Biol. Chem.*, 270 15870 (1995)), TY (чи ICE<sub>rel-II</sub>) (каспаза-5) (Nicholson et al., *J. Biol. Chem.*, 270, p. 15870 (1995); ICH-1 (чи Nedd-2) (каспаза-2) (Wang L. et al., *Cell*, 78, p. 739 (1994)), MCH-2 (каспаза-6), (Fernandes-Alnemri T. et al., *Cancer Res.*, 55, p. 2737 (1995)), CPP32 (чи YAMA, чи апопаїн) (каспаза-3) (Fernandes-Alnemri T. et al., *J. Biol. Chem.*, 269, p.30761 (1994); Nicholson D.W. et al., *Nature*, 376, p. 37 (1995)), CMH-I (чи MCH-3) (каспаза-7) (Lippke et al., *J. Biol. Chem.*, 271(4), p. 1825-1828 (1996)); Fernandes-Alnemri T. et al., *Cancer Res.*, (1995)), Mch5 (каспаза-8) (Muzio M. et al., *Cell* 85(6), 817-827, (1996)), MCH-6 (каспаза-9) (Duan H. et al., *J. Biol. Chem.*, 271(34), p. 16720-16724 (1996)), Mch4 (каспаза-10) (Vincenz C. et al., *J. Biol. Chem.*, 272, p. 6578-6583 (1997); Fernandes-Alnemri T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93, p. 7464-7469 (1996)), Ich-3 (каспаза-11) (Wang S. et al., *J. Biol. Chem.*, 271, p. 20580-20587 (1996)), mCASP-12 (каспаза-12), (Van de Craen M. et al., *FEBS Lett.* 403, p. 61-69 (1997); Yuan L. and Miura M. *PCT Publication WO95/00160* (1995)), ERICE (каспаза-13) (Humke E.W. et al., *J. Biol. Chem.*, 273(25) p. 15702-15707 (1998)) і MICE (каспаза-14) (Hu, S. et al., *J. Biol. Chem.*, 273(45) p. 29648-29653 (1998)).

Кожний з цих гомологів ICE, також як сам ICE, здатний індукувати апоптоз при гіперекспресії в трансфікованих клітинних лініях. Гальмування одного чи більше з цих гомологів пептидильним інгібітором ICE Tyr-Val-Ala-Asp-хлорметилкетонем веде до гальмування апоптозу у вихідних клітинах чи клітинних лініях. Lazebnik et al., *Nature*, 371, p. 346 (1994).

Каспази, мабуть, залучені також у регуляцію програмованої клітинної смерті або апоптозу. Yuan

J. et al., *Cell*, 75, pp.641-652 (1993); Miura M. et al., *Cell*, 75, pp. 653-660 (1993); Nett-Fiordalisi M.A. et al., *J. Cell Biochem.*, 17B, p. 117 (1993). Зокрема, ICE чи гомологи ICE, як вважають, пов'язані з регуляцією апоптозу при нейродегенеративних захворюваннях, таких як хвороби Альцгеймера і Паркінсона. Marx J. and Baringa M., *Science*, 259, pp. 760-762 (1993); Gagliardini V. et al., *Science*, 263, pp. 826-828 (1994). Терапевтичне застосування гальмування апоптозу може включати лікування хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, паралічу, інфаркту міокарда, атрофії спинного мозку і старіння.

Показано, що ICE опосередковує апоптоз (програмовану смерть клітини) у визначених типах тканин. Steller H., *Science*, 267, p. 1445 (1995); Whyte M. and Evan G., *Nature*, 376, p. 17 (1995); Martin S.J. and Green D.R., *Cell*, 82, p. 349 (1995); Ainemri E.S. et al., *J. Biol. Chem.*, 270, p. 4312 (1995); Yuan J. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 7, p. 211 (1995). Трансгенна миша зі зруйнованим геном ICE характеризується дефіцитом апоптозу, опосередкованого Fas (Kuida K. et al., *Science* 267, 2000 (1995)). Ця активність ICE відмінна від його ролі як ферменту процесингу про-IL-1 $\beta$ . Можливо, що у визначених типах тканин гальмування ICE може не впливати на секрецію зрілого IL-1 $\beta$ , але може інгібувати апоптоз.

Ферментативно активний ICE був описаний раніше як гетеродимер, що складається з двох субодиниць, p20 і p10 (з молекулярною вагою 20 кДа і 10 кДа, відповідно). Ці субодиниці походять із проферменту 45 кДа (p45) через 30 кДа форму за допомогою процесу активації, який є автокаталітичним. Thornberry N.A. et al., *Nature*, 356, pp.768-774 (1992).

Профермент ICE розділений на кілька функціональних доменів: продомен (p14), субодиницю p22/20, поліпептидний лінкер і субодиницю p10. Thornberry et al., вище; Casano et al., *Genomics*, 20, pp. 474-481 (1994).

Повну довжину p45 охарактеризовано по його кДНК і амінокислотній послідовності. Патентні заявки PCT WO 91/15577 і WO 94/00154. кДНК і амінокислотні послідовності p20 і p10 також відомі. Thornberry et al., вище. ICE миші і щури також клоновані і секвеновані. Вони мають високу гомологію амінокислотної і нуклеотидної послідовності з ICE людини. Miller D.K. et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 696, pp. 133-148 (1993); Molineaux S.M. et al., *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 90, pp.1809-1813 (1993). Тривимірна структура ICE визначена при рентгенівській кристалографії з атомним розділенням. Wilson K.P. et al., *Nature*, 370, pp. 270-275 (1994). Активний фермент існує у вигляді тетрамеру з двох p20 і двох p10 субодиниць.

Недавно був виявлений зв'язок ICE і інших членів сімейства ICE/CED-3 з перетворенням про-IGIF у IGIF або з продукуванням IFN- $\gamma$  *in vivo* (заявка PCT PCT/US96/20843, публікація WO 97/22619, що включена тут як посилання). IGIF синтезується *in vivo* у вигляді білка-попередника "про-IGIF".

Фактор, що індукуює інтерферон-гамма (IGIF), являє собою поліпептид розміром приблизно 18 кДа, який стимулює продукування Т-клітинами

інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ). IGIF продукується активованими клітинами Купфера і макрофагами *in vivo* і експортується з цих клітин при стимуляції ендотоксином. Таким чином, сполука, що знижує продукування IGIF, повинна бути корисною як інгібітор такої стимуляції Т-клітин, що, у свою чергу, повинно знижувати рівні продукування IFN- $\gamma$  цими клітинами.

IFN- $\gamma$  являє собою цитокін з імуномодуючим впливом на різні імунні клітини. Зокрема, IFN- $\gamma$  залучено в активацію макрофагів і відбір Th1 клітин (Belardelli F., *APMIS*, 103, p. 161 (1995)). IFN- $\gamma$  виявляє свої ефекти частково за рахунок модуляції експресії генів по STAT і IRF шляхах (Schindler C. and Darnell J.E., *Ann. Rev. Biochem.*, 64, p. 621 (1995); Taniguchi T., *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 121, p. 516 (1995)).

Миші, у яких IFN- $\gamma$  чи його рецептор відсутні, характеризуються множинними дефектами функцій імунних клітин і стійкі до ендотоксичного шоку (Huang S. et al., *Science*, 259, p.1742 (1993); Dalton D. et al., *Science*, 259, p. 1739 (1993); Car E.D. et al., *J. Exp. Med.*, 179, p.1437 (1994)). Разом з IL-12, IGIF, мабуть, є сильним індуктором продукування IFN- $\gamma$  Т-клітинами (Okamura H. et al., *Infection and Immunity*, 63, p.3966 (1995); Okamura K. et al., *Nature*, 378, p.88 (1995); Ushio S. et al., *J. Immunol.*, 156, p.4274 (1996)).

Показано, що IFN- $\gamma$  бере участь у розвитку патології, пов'язаної з різними запальними, інфекційними й аутоімунними порушеннями і захворюваннями. Таким чином, сполуки, здатні знижувати продукування IFN- $\gamma$ , повинні бути корисні для пом'якшення патологій, пов'язаних з ефектами IFN- $\gamma$ .

Відповідно, композиції і способи, здатні регулювати перетворення про-IGIF у IGIF, повинні бути корисні для зниження продукування IGIF і IFN- $\gamma$  *in vitro* і, таким чином, для пом'якшення шкідливих ефектів цих білків, що вносять вклад у порушення і захворювання людини.

Інгібітори каспаз являють собою клас сполук, корисних для контролювання запалення й апоптозу чи обох. Описані пептидні і пептидильні інгібітори ICE (PCT патентні заявки WO 91/15577, WO 93/05071, WO 93/09135, WO 93/12076, WO 93/14777, WO 93/16710, WO 95/35308, WO 96/30395, WO 96/33209 і WO 98/01133; європейські патентні заявки 503 561, 547 699, 618 223, 623 592 і 623 606; і патенти США №№ 5434248, 5710153, 5716929 і 57444-51). Такі пептидильні інгібітори ICE, як було показано, блокують продукування зрілого IL-1 $\beta$  у мишачій моделі запалення (дивися нижче) і пригнічують ріст клітин лейкемії *in vitro* (Estrov et al., *Blood*, 84, 380a (1994)). Однак через їх пептидну природу такі інгібітори звичайно характеризуються небажаними фармакологічними властивостями, такими як слабе проникнення в клітину і слабка клітинна активність, погана абсорбція при пероральному прийомі, нестабільність і швидкий метаболізм. Plattner J.J. and Norbeck D.W., in *Drug Discovery Technologies*, dark C.R. and Moos W.H., Eds. (Ellis Horwood, Chichester, England, 1990), pp. 92-126. Ці властивості перешкоджають їхньому просуванню як ефективних ліків.

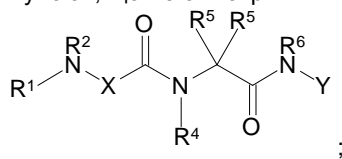
Були також повідомлення про те, що непептидильні сполуки гальмують ICE *in vitro*. Патент PCT 5552400; Dolie et al., J. Med. Chem., 39, pp. 2438-2440 (1996).

Неясно, однак, чи мають ці сполуки придатні фармакологічні профілі для того, щоб бути терапевтично придатними.

Відповідно, існує потреба в сполуках, які можуть ефективно гальмувати активність каспаз і які мають сприятливу активність *in vivo*, для використання їх як агентів для профілактики і лікування хронічних і гострих форм хвороб, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , а також запальних, аутоімунних захворювань, захворювань з деструкцією кісток, проліферативних, інфекційних чи дегенеративних захворювань.

У цьому винаході пропонуються нові класи сполук і їхні фармацевтично прийнятні похідні, які корисні як інгібітори каспаз, зокрема як інгібітори ICE. Ці сполуки можуть бути використані самі по собі чи в сполученні з іншими терапевтичними чи профілактичними агентами, такими як антибіотики, імуномодулятори чи інші протизапальні агенти, для лікування або профілактики захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ . Відповідно до кращого втілення, сполуки цього винаходу здатні взаємодіяти з активним сайтом каспази і гальмувати активність цього ферменту.

Головною задачею цього винаходу є представлення нових класів сполук, представлених формулою I, що мають сприятливі профілі *in vivo*:



де різні замісники описані тут.

Додатковою задачею цього винаходу є представлення фармацевтичних композицій, включаючи багатокomпонентні композиції. У цьому винаході також пропонуються способи застосування й одержання сполук цього винаходу і споріднених ним сполук.

Для того, щоб описаний тут винахід міг бути зрозумілий більш повно, нижче викладається докладний опис.

У заявці використані наступні скорочення і визначення.

Скорочення

Ac <sub>2</sub> O	оцтовий ангідрид
MeCN	ацетонітрил
AMC	амінометилкумарин
n-Bu	нормальний бутіл
DMF	диметилформамід
DIEA	N,N-діізопропілетиламін
DMA	N,N-диметилацетамід
EDC	1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид
Et <sub>2</sub> O	діетиловий ефір
EtOAc	етилацетат
Fmoc	9-фторенілметилоксикарбоніл
HBTU	O-бензотриазол-1-іл-N,N,N'-тетраметилуронію гексафторфосфат

HOBT	1-гідроксибензотриазолу гідрат
MeOH	метанол
NMP	N-метилпіролідінон
TFA	трифтороцтова кислота
pNA	p-нітроанілін

Термін "каспаза" стосується ферменту, що є членом сімейства ферментів, яке включає ICE (дивися Hara H., Natl. Acad. Sci., 94, pp. 2007-2012 (1997)).

Терміни "HBV", "HCV" і "HGV" стосуються вірусу гепатиту-B, вірусу гепатиту-C і вірусу гепатиту-G, відповідно.

Термін "K<sub>i</sub>" стосується числового вимірювання ефективності сполуки в плані гальмування активності ферменту-мішені, такого як ICE. Більш низькі величини K<sub>i</sub> відображують більш високу ефективність. Величину K<sub>i</sub> одержують шляхом підгонки експериментально визначених величин швидкості до стандартних рівностей ферментативної кінетики (дивися Segel I.H., Enzyme Kinetics, Wiley-Interscience, 1975).

Термін "фактор, що індукує інтерферон гамма" чи "IGIF" стосується фактора, що здатний стимулювати ендогенне продукування IFN- $\gamma$ .

Термін "інгібітор каспази" стосується сполуки, яка здатна виявляти помітне гальмування однієї чи більше каспаз. Термін "інгібітор ICE" стосується сполуки, яка здатна виявляти помітне гальмування ICE і необов'язково однієї чи більше додаткових каспаз. Гальмування цих ферментів може бути визначене з застосуванням способів, описаних і включених тут як посилання.

Фахівець-експериментатор уявляє собі, що інгібітор ферменту *in vivo* необов'язково є інгібітором ферменту *in vitro*. Наприклад, пролікова форма сполуки звичайно не виявляє чи виявляє низьку активність при аналізі *in vitro*. Такі пролікові форми можуть змінювати метаболічні чи інші біохімічні процеси у хворого, забезпечуючи дію інгібітору ICE *in vivo*.

Термін "цитокін" стосується молекули, що опосередковує взаємодію між клітинами.

Термін "стан" стосується будь-якого захворювання, порушення чи ефекту, що викликає шкідливі біологічні наслідки у суб'єкта.

Термін "суб'єкт" стосується тварини чи однієї чи більше клітин, які походять від тваринного організму. Переважно твариною є ссавець, найбільш переважно людина. Клітини можуть бути в будь-якій формі, включаючи, але не обмежуючись ними, клітини, що залишаються в тканині, клітинні кластери, іморталізовані клітини, трансфіковані чи трансформовані клітини і клітини, що походять від тварини, яку було фізично чи фенотипічно змінено.

Термін "хворий", використовуваний у цій заявці, стосується будь-якої тварини, переважно людини.

Термін "алкіл" стосується лінійного чи розгалуженого насиченого аліфатичного вуглеводню, що містить від 1 до 6 атомів.

Термін "алкеніл" стосується лінійного чи розгалуженого ненасиченого вуглеводню, що містить

від 2 до 6 атомів і щонайменше один подвійний зв'язок.

Термін "алкініл" стосується лінійного чи розгалуженого ненасиченого вуглеводню, що містить від 2 до 6 атомів і щонайменше один потрійний зв'язок.

Термін "циклоалкіл" стосується моно- чи поліциклічної неароматичної вуглеводневої кільцевої системи, що необов'язково може містити ненасичені зв'язки в системі кільця. Приклади включають циклогексил, адамантил, норборніл і спіроциклопентил.

Термін "арил" стосується моно- чи поліциклічної кільцевої системи, що містить 6, 10, 12 чи 14 атомів вуглецю, де щонайменше одне кільце кільцевої системи є ароматичним. Арильні групи даного винаходу є необов'язково одно- чи багатозаміщеними  $R^{11}$ . Приклади арильних кільцевих систем включають феніл, нафтил і тетрагідронафтил.

Термін "гетероарил" стосується моно- чи поліциклічної кільцевої системи, яка містить від 1 до 15 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів і в якій щонайменше одне кільце кільцевої системи є ароматичним. Гетероатоми являють собою сірку, азот чи кисень. Гетероарильні групи даного винаходу є необов'язково одно- чи багатозаміщеними  $R^{11}$ .

Термін "гетероциклічна" стосується моно- чи поліциклічної кільцевої системи, що містить від 1 до 15 атомів вуглецю і від 1 до 4 гетероатомів, де моно- чи поліциклічна кільцева система може необов'язково містити ненасичені зв'язки, але не є ароматичною. Гетероатоми незалежно являють собою сірку, азот чи кисень.

Термін "алкіларил" стосується алкільної групи, у якій атом водню алкільної групи заміщений арильним радикалом.

Термін "алкілгетероарил" стосується алкільної групи, у якій атом водню алкільної групи заміщений гетероарильним радикалом.

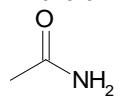
Термін "амінокислотний боковий ланцюг" стосується будь-якої групи, приєднаної до  $\alpha$  вуглецю природної чи синтетичної амінокислоти.

Термін "замісник" стосується заміщення атома водню в сполучі групою-замісником.

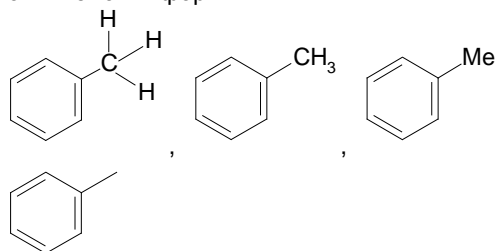
Термін "лінійний ланцюг" стосується ланцюга суміжних, нерозгалужених ковалентно зв'язаних атомів. Лінійний ланцюг може бути заміщеним, але ці замісники не є частиною лінійного ланцюга.

У хімічних формулах дужки застосовано тут для того, щоб відзначити зв'язок у молекулах чи групах. Зокрема, дужки застосовують, щоб показати: 1) що більше ніж один атом чи група з'єднані з конкретним атомом; чи 2) точку розгалуження (тобто атом безпосередньо перед відкриттям дужки зв'язаний як з атомом чи групою в дужках, так і з атомом чи групою безпосередньо після дужки). Прикладом першого використання є " $N(алкіл)_2$ ", указуючи на те, що дві алкільні групи зв'язані з атомом N. Прикладом другого використання є " $-C(O)NH_2$ ", указуючи на те, що карбонільна група й аміно ( $NH_2$ ) група обидві зв'язані з зазначеним атомом вуглецю. " $-C(O)NH_2$ " група

може бути представлена іншими способами, включаючи таку структуру:



Замісники можуть бути представлені в різних формах. Ці різні форми відомі фахівцям-експериментаторам і можуть застосовуватися як взаємозамінні. Наприклад, метильний замісник фенольного кільця може бути представлений у кожній з таких форм:

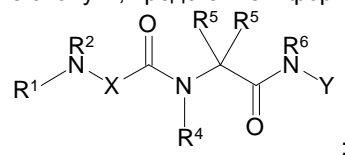


Різні форми замісників, такі як метил, застосовуються тут як взаємозамінні.

Інші визначення, де це необхідно, представлено в описі.

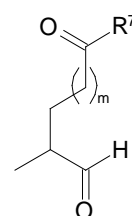
Сполуки винаходу

Сполуками одного втілення А цього винаходу є сполуки, представлені формулою I:



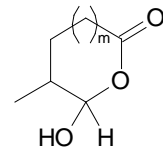
де:

Y являє собою:



(a)

при умові, що, коли  $R^7$  являє собою  $-OH$ , то Y може також бути:



(b)

X є  $-C(R^3)_2$  чи  $-N(R^3)$ ;

m дорівнює 0 чи 1;

$R^1$  є H,  $-C(O)R^8$ ,  $-C(O)C(O)R^8$ ,  $-S(O)_2R^8$ ,  $-S(O)R^8$ ,  $-C(O)OR^8$ ,  $-C(O)N(H)R^8$ ,  $-S(O)_2N(H)R^8$ ,  $-S(O)N(H)R^8$ ,  $-C(O)C(O)N(H)R^8$ ,  $-C(O)CH=CHR^8$ ,  $-C(O)CH_2OR^8$ ,  $-C(O)CH_2N(H)R^8$ ,  $-C(O)N(R^8)_2$ ,  $-S(O)_2N(R^8)_2$ ,  $-S(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)C(O)N(R^8)_2$ ,  $-C(O)CH_2N(R^8)_2$ ,  $-CH_2R^8$ ,  $-CH_2$ -алкеніл- $R^8$  чи  $-CH_2$ -алкініл- $R^8$ ;

$R^2$  є H і кожен  $R^3$  незалежно є H, амінокислотним боковим ланцюгом,  $-R^8$ , алкеніл- $R^9$  чи алкініл- $R^9$ , чи  $R^2$  і один  $R^3$  разом з атомами, до яких вони



приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>11</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

R<sup>4</sup> є -H і кожен R<sup>5</sup> незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, -R<sup>8</sup>, алкеніл-R<sup>9</sup> чи алкініл-R<sup>9</sup>, або R<sup>4</sup> і один R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

R<sup>6</sup> є -H;

R<sup>7</sup> є -OH, -OR<sup>8</sup> чи -N(H)OH;

кожен R<sup>8</sup> незалежно являє собою -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -алкілциклоалкіл, -алкіларил, алкілгетероарил чи -алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

кожен R<sup>9</sup> незалежно являє собою -арил, -гетероарил, циклоалкіл чи -гетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

кожен R<sup>10</sup> незалежно є -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)алкіларил, N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, -S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи -алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

кожен R<sup>11</sup> незалежно являє собою -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, -C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -S-алкіл, -

S-арил, -S-алкіларил, S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>.

В іншому варіанті втілення A:

R<sup>1</sup> є H, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)C(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-R<sup>8</sup>, -S(O)N(H)-R<sup>8</sup>, -C(O)C(O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(O)CH=CHR<sup>8</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, C(O)C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-алкеніл-R<sup>8</sup> чи -CH<sub>2</sub>-алкініл-R<sup>8</sup>;

R<sup>2</sup> є -H і кожен R<sup>3</sup> незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, -R<sup>8</sup>, алкеніл-R<sup>9</sup> чи алкініл-R<sup>9</sup>, чи кожен R<sup>3</sup> разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, чи R<sup>2</sup> і один R<sup>3</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>11</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

кожен R<sup>10</sup> незалежно є -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)Оалкіл, -N(H)C(O)Оарил, -N(H)C(O)Оалкіларил, -N(H)C(O)Огетероарил, -N(H)C(O)Оалкілгетероарил, -N(H)C(O)Оциклоалкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)N(H)арил, -N(H)C(O)N(H)алкіларил, -N(H)C(O)N(H)гетероарил, -N(H)C(O)N(H)алкілгетероарил, -N(H)C(O)N(H)циклоалкіл, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, -S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>;

і інші замісники такі, як зазначено вище.

У будь-яких зазначених вище втіленнях переважно, щоб:

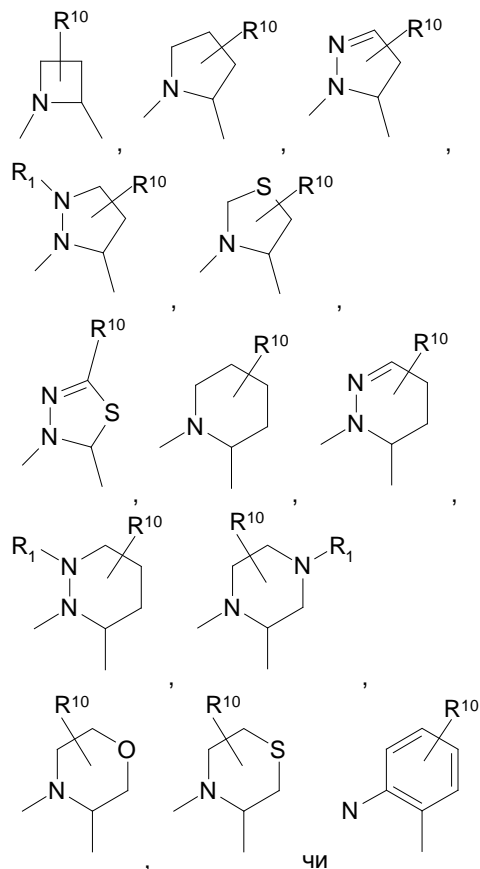
m дорівнював 0;

R<sup>2</sup> являв собою -H;

один з R<sup>3</sup> являв собою -H і інші R<sup>3</sup> являли собою -R<sup>8</sup>, алкеніл-R<sup>9</sup> чи алкініл-R<sup>9</sup>; чи

R<sup>4</sup> і один R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювали 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкільним чи циклоалкільним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'яз-

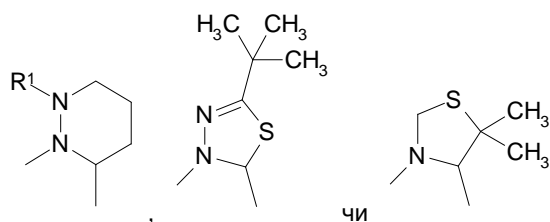
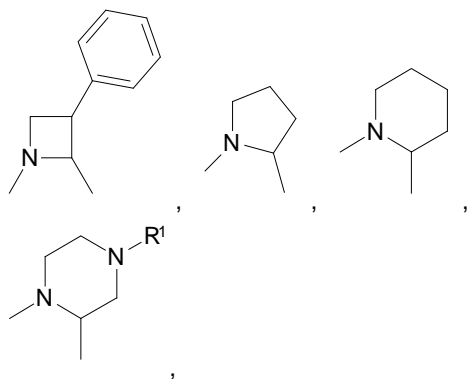
ково заміщений  $R^1$ ; де кільцева система являє собою:



В іншому кращому здійсненні, X являє собою  $C(R^3)_2$  чи  $R^3$  являє собою амінокислотний боковий ланцюг,  $-R^8$ , алкеніл- $R^9$  чи алкініл- $R^9$ .

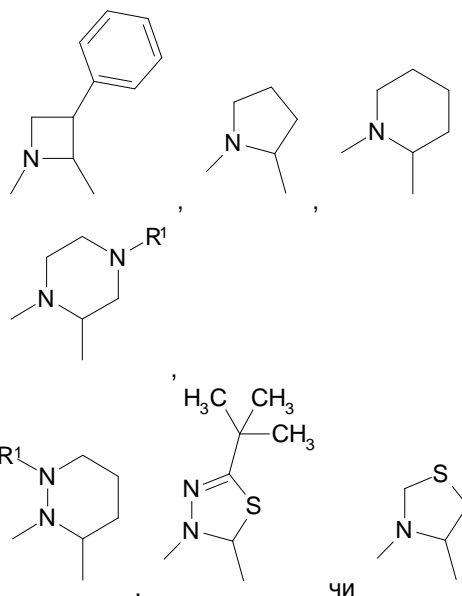
Більш переважно, щоб один  $R^3$  являв собою -  
H і інший  $R^3$  був алкілом; чи

R<sup>4</sup> і один R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювали 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій будь-який атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю кільцевої системи, необов'язково заміщений R<sup>10</sup> і будь-який атом водню, зв'язаний з атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>, вибирали з:



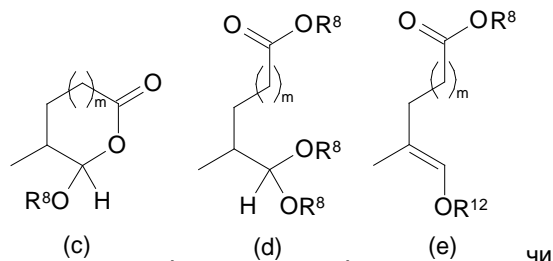
Найбільше переважно, щоб один  $R^3$  являв собою -H і інший  $R^3$  був -C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> чи -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>; і

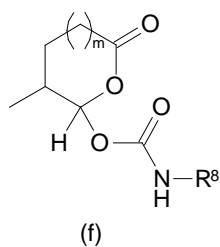
R<sup>4</sup> і один R<sup>5</sup> разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювали 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій будь-який атом водню, зв'язаний з атомом вуглецю кільцевої системи, необов'язково заміщений R<sup>10</sup> і будь-який атом водню, зв'язаний з атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>, вибирали з:



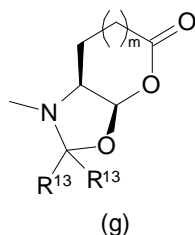
В іншому найбільш кращому здійсненні, один  $R^3$  є -H і інші  $R^3$  є -CH<sub>3</sub>, -C(H)(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> чи -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, а  $R^4$  і  $R^5$  являють собою зазначене безпосередньо вище.

Відповідно до іншого втілення В, у цьому випадку пропонується сполука формули І, у якій Y являє собою:





при умові, що, коли  $R^6$  не є воднем,  $R^6$  і Y разом з азотом, до якого вони приєднані, утворюють кільце (g):



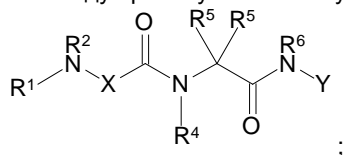
$R^{12}$  являє собою -C(O)алкіл, -C(O)циклоалкіл, -C(O)алкеніл, -C(O)алкіларил, -C(O)алкілгетероарил, -C(O)гетероцикліл чи -C(O)алкілгетероцикліл;

$R^{13}$  являє собою -H, -алкіл, -арил, -алкіларил чи -алкілгетероарил; і

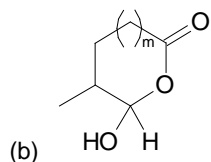
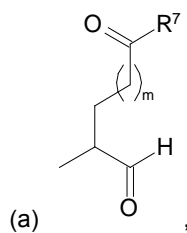
інші замісники являють собою описане вище.

Переважає в (c), (d), (g) чи (f), щоб  $R^8$  являв собою метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопентил, фенетил чи бензил.

Кращі визначення для інших індивідуальних компонентів втілення В є тими ж, що і зазначені вище для втілення А. У кращому втіленні С цього винаходу пропонуються сполуки формули I:



де Y являє собою:



m дорівнює 0 чи 1;

X є -C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>;

$R^1$  є H, -C(O)R<sup>8</sup>, -C(O)C(O)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -S(O)R<sup>8</sup>, -C(O)OR<sup>8</sup>, -C(O)N(H)R<sup>8</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(H)-R<sup>8</sup>, -S(O)N(H)-R<sup>8</sup>, -C(O)C(O)N(H)R<sup>8</sup>, -C(O)CH=CHR<sup>8</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>OR<sup>8</sup>, -C(O)CH<sub>2</sub>N(H)R<sup>8</sup>, -C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)C(O)N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>,

-C(O)CH<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>-алкеніл-R<sup>8</sup> чи -CH<sub>2</sub>-алкініл-R<sup>8</sup>;

$R^2$  є -H і кожен  $R^3$  незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, -R<sup>8</sup>, алкеніл-R<sup>9</sup> чи алкініл-R<sup>9</sup>, або кожен  $R^3$  разом з атомом, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкілним чи циклоалкілним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений -R<sup>11</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

$R^4$  є -H і кожен  $R^5$  незалежно є -H, амінокислотним боковим ланцюгом, -R<sup>8</sup>, алкеніл-R<sup>9</sup> чи алкініл-R<sup>9</sup>, чи  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 3-7-членну циклічну чи гетероциклічну кільцеву систему, у якій атом водню, зв'язаний з будь-яким алкілним чи циклоалкілним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту кільцевої системи, необов'язково заміщений -R<sup>1</sup>;

$R^6$  являє собою -H;

$R^7$  являє собою -OH, -OR<sup>8</sup>, -N(H)OH або -N(H)S(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

кожен  $R^8$  незалежно являє собою -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи -алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкілним чи циклоалкілним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>;

кожен  $R^9$  незалежно являє собою -арил, -гетероарил, циклоалкіл чи -гетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким алкілним чи циклоалкілним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>10</sup>, атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений R<sup>11</sup> і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений R<sup>1</sup>;

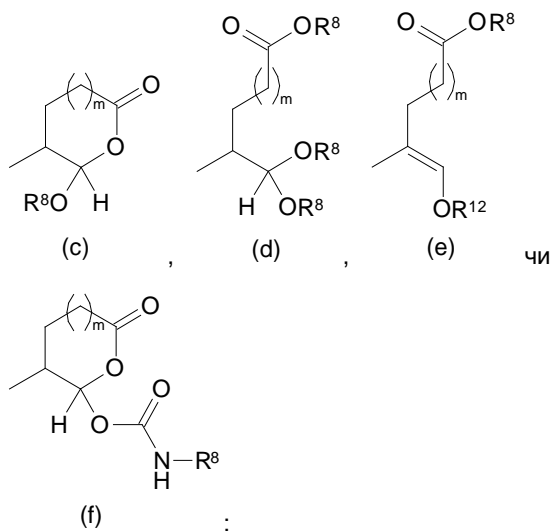
кожен  $R^{10}$  незалежно являє собою -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, -N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)Оалкіл, -N(H)C(O)Оарил, -N(H)C(O)Оалкіларил, -N(H)C(O)Огетероарил, -N(H)C(O)Оалкілгетероарил, -N(H)C(O)Оциклоалкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)N(арил)арил, -N(H)C(O)N(алкіл)алкіларил, -N(H)C(O)N(арил)гетероарил, -N(H)C(O)N(арил)алкілгетероарил, -N(H)C(O)N(арил)циклоалкіл, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, -S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -

алкілциклоалкіл, -алкіларил, -алкілгетероарил чи алкілгетероцикліл, де атом водню, зв'язаний з будь-яким арильним чи гетероарильним атомом вуглецю, необов'язково заміщений  $R^{11}$  і атом водню, зв'язаний з будь-яким атомом азоту, необов'язково заміщений  $R^1$ ; і

кожен  $R^{11}$  незалежно являє собою -OH, -SH, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CN, -NH<sub>2</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(O)NH<sub>2</sub>, -N(H)C(O)H, -N(H)C(O)NH<sub>2</sub>, -алкіл, -циклоалкіл, -перфторалкіл, -O-алкіл, -O-арил, -O-алкіларил, -N(H)алкіл, -N(H)арил, -N(H)-алкіларил, N(алкіл)<sub>2</sub>, -C(O)N(H)алкіл, C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -N(H)C(O)алкіл, -N(H)C(O)N(H)алкіл, -N(H)C(O)N(алкіл)<sub>2</sub>, -S-алкіл, -S-арил, -S-алкіларил, S(O)<sub>2</sub>алкіл, -S(O)алкіл, -C(O)алкіл, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>N(H)алкіл чи CH<sub>2</sub>N(алкіл)<sub>2</sub>;

при умові, що, якщо  $R^3$  являє собою -H, інші  $R^3$  не є -H.

В іншому кращому здійсненні D цього винаходу пропонується сполука формули I, у якій Y являє собою:



$R^{12}$  являє собою -C(O)алкіл, -C(O)циклоалкіл, -C(O)алкеніл, -C(O)алкіларил, -C(O)алкілгетероарил, -C(O)гетероцикліл чи C(O)алкілгетероцикліл; і

інші замісники являють собою описане вище, за винятком того, що обидві  $R^3$  групи можуть бути -H.

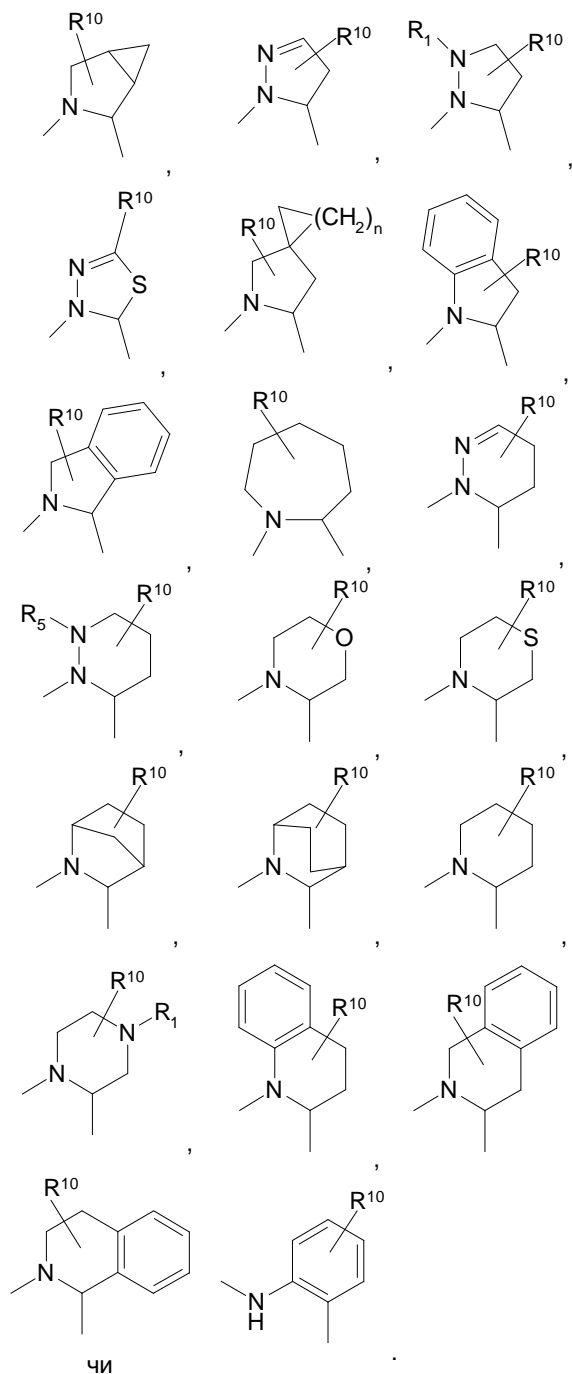
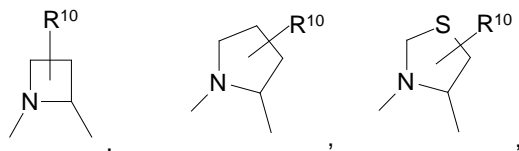
У будь-яких інших втіленнях A-D кращими сполуками є ті, у яких:

$R^1$  являє собою -C(O)R<sup>8</sup> чи -C(O)C(O)R<sup>8</sup>;

$R^2$  і один  $R^3$  обидва є -H і інший  $R^3$  являє собою амінокислотний боковий ланцюг, -R<sup>8</sup>, алкеніл- $R^9$  чи алкініл- $R^9$ ;

або

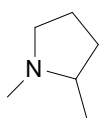
$R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему, вибрану з:



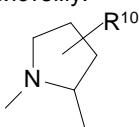
При умові, що кожна з кільцевих систем може необов'язково заміщатися однією чи більш групами  $R^{10}$ .

В іншому варіанті кращими сполуками здійснень A-D є ті, у яких  $R^3$  є -H і інший  $R^3$  є метилом, ізопропілом, трет-бутилом, -CH<sub>2</sub>SR<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SR<sup>8</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>.

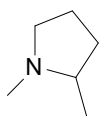
Більш кращими сполуками здійснень A-D є ті, у яких  $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву систему:



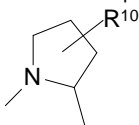
і інший  $R^5$  є H; чи  
 один  $R^3$  являє собою -H і інший  $R^3$  є метил.  
 В іншому варіанті більш кращими сполуками  
 здійснень A-D є ті, у яких  $R^4$  і один  $R^5$  разом з ато-  
 мами, до яких вони приєднані, утворюють кільцеву  
 систему:



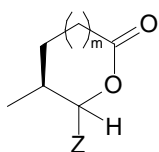
і інший  $R^5$  є H.  
 У зазначеному вище альтернативному здійс-  
 ненні  $R^{10}$  є переважно 4-фтор чи 4,4-дифтор.  
 Більш кращими сполуками цього винаходу є ті,  
 у яких  $R^3$  є метилом; і  
 $R^4$  і один  $R^5$  разом з атомами, до яких вони  
 приєднані, утворюють кільцеву систему:



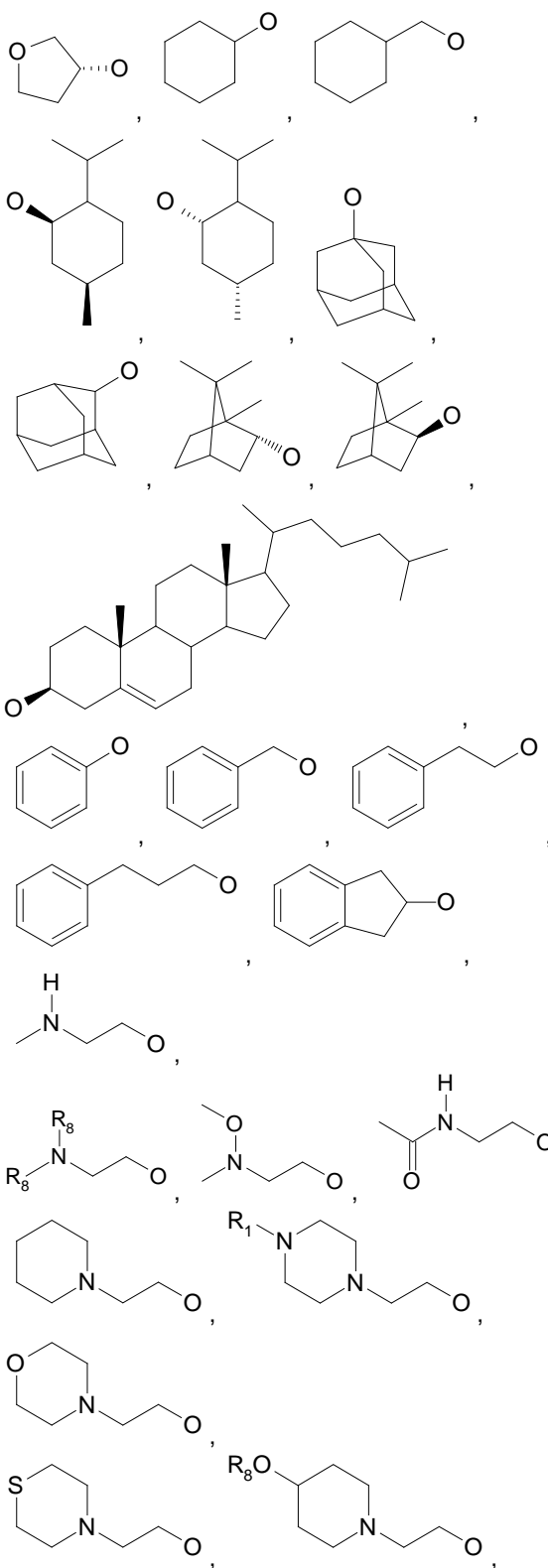
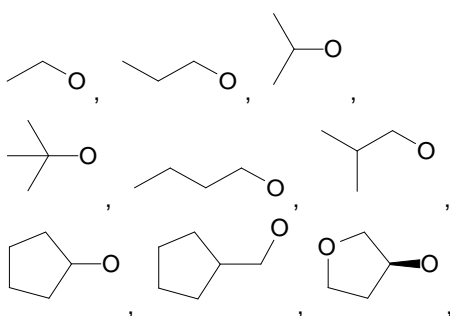
і інший  $R^5$  є H.  
 В іншому варіанті найбільш кращими сполука-  
 ми здійснень A-D є ті, у яких  $R^3$  є метил; і  $R^4$  і один  
 $R^5$  разом з атомами, до яких вони приєднані, утво-  
 рюють кільцеву систему:

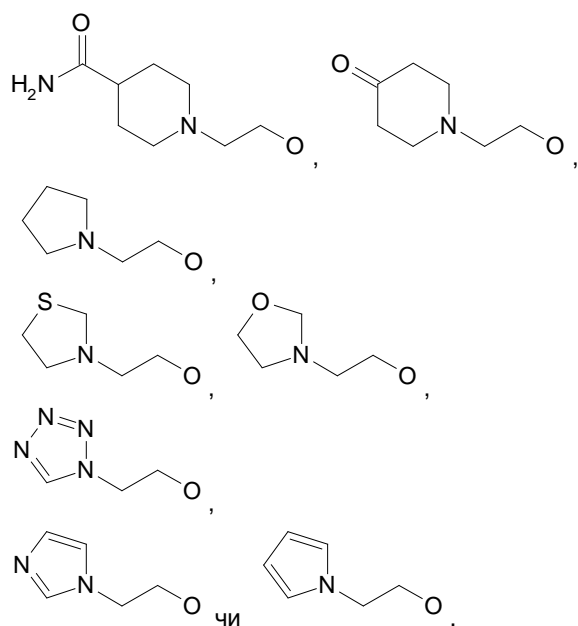


і інший  $R^5$  є H; і  
 $R^{10}$  є 4-фтор чи 4,4-дифтор.  
 Кращими сполуками здійснень (B) чи (D) є ті, у  
 яких Y являє собою:



де Z являє собою  $-OR^8$  і Z є:  $CH_3O$ ,





Конкретні сполуки цього винаходу включають, не обмежуючись цим, приклади 5a-5bd, 7a-7at, 9a-9g, 15a-15f, 16a-16b, 17a-17e, 18a-18f, 20a-20t, 23a-23i, 24a-24e, 25a-25e, 26a-26h, 27a-27n, 28a-28c, 29a-29s, 32a-32e, 34, G1, G2, 41, 42, 45, 46, 51, 52, 56, 57, 60, 61, 64, 65, 68, 69, 72, 73, 76-93, 98a-z, aa-az і ba-bb, 101, 102a, 102b, 108a-d, 110, 111, 116a-h, 120a і b, 121, 122a-v і 123a-c.

Сполуки цього винаходу можуть містити один чи більше "асиметричних" атомів вуглецю і, таким чином, можуть існувати як рацемати і рацемічні суміші, одиночні енантіомери, суміші діастереомерів і індивідуальні діастереомери. Кожен стерео-генний вуглець може мати конфігурацію R чи S. Хоча конкретні сполуки і скелети в цій заявці можуть бути зображені в конкретній стереохімічній конфігурації, представлені також сполуки і скелети, що мають чи протилежну стереохімію при будь-якому даному хіральному центрі, чи їхні суміші, які собі можна уявити.

Усі такі ізомерні форми даних сполук спеціально включені в цей винахід, також як їх фармацевтично прийнятні похідні.

Термін "фармацевтично прийнятні похідні" позначає будь-яку фармацевтично прийнятну сіль, ефір чи сіль такого ефіру сполуки цього винаходу чи будь-якої іншої сполуки, що при введенні реципієнту здатні давати (прямо чи посередньо) сполуку цього винаходу чи її активний метаболіт чи залишок.

Фармацевтично прийнятні солі сполук цього винаходу включають, наприклад, солі фармацевтично прийнятних неорганічних і органічних кислот і основ. Приклади придатних кислот включають соляну, бромистоводневу, сірчану, азотну, хлорну, фумарову, малеїнову, фосфорну, гліколеву, молочну, саліцилову, толуол-пара-сульфонову, винну, оцтову, лимонну, метансульфонову, мурашину, бензойну, малонову, нафталін-2-сульфонову і бензолсульфонову кислоти. Інші кислоти, такі як щавлева, не будучи самі по собі фармацевтично прийнятними, можна застосовувати для одержан-

ня солей, придатних як проміжні продукти при одержанні сполук даного винаходу і їх фармацевтично придатних кислих адитивних солей. Солі, що одержують із придатних основ, включають солі лужних металів (наприклад, натрію), лужноземельних металів (наприклад, магнію), амонію і N-(C<sub>1</sub>-алкіл)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

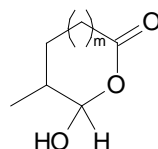
У цьому винаході також передбачається "кватернізація" (утворення четвертинних основ) будь-яких основних азотовмісних груп розкритих тут сполук. Азот основи може утворювати четвертинну основу з будь-якими агентами, відомими фахівцям у цій галузі, включаючи, наприклад, нижчі галоїдні алкіли, такі як хлористий, бромистий і йодистий метил, етил, пропіл і бутил; сірчані діалкіли, включаючи сірчані диметил, діетил, дибутіл і діаміл; галоїдні алкіли з довгим ланцюгом, такі як хлористий, бромистий і йодистий децил, лаурил, міристил і стеарил; галоїдні аралкіли, включаючи бромистий бензил і фенетил. За допомогою такого утворення четвертинних основ можуть бути отримані розчинні в воді чи в маслі продукти.

При наявності багатьох замісників кожен замісник може бути включений незалежно від будь-якого іншого замісника доти, поки в результаті сполучення замісників не утвориться стабільна сполука.

Сполучення замісників і перемінних, які пропонуються в цьому винаході, є тільки тими, котрі ведуть до утворення стабільних сполук. Використовуваний тут термін "стабільні" стосується сполук, що мають стабільність, яка є достатньою для їхнього виробництва і введення свавцю за допомогою способів, відомих науці. Звичайно такі сполуки стабільні при температурі 40 °C чи менше протягом щонайменше тижня при відсутності вологості чи інших хімічно активних умов.

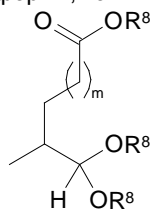
Кращі сполуки цього винаходу можуть легко надходити в кровотік хворих при пероральному введенні. Така доступність при пероральному введенні робить ці сполуки прекрасними агентами для схем перорального профілактичного і терапевтичного лікування захворювань, опосередковуваних IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN-γ.

Повинно бути зрозуміло, що сполуки цього винаходу можуть існувати у різних рівноважних формах, що залежить від умов, які включають вибір розчинника, pH, та інших умов, відомих фахівцям-експериментаторам. Усі такі форми даних сполук спеціально включені в цей винахід. Зокрема, багато які з цих сполук, особливо ті з них, що містять у Y альдегідні чи кетонні групи і карбоксильні групи, можуть мати геміацетальні чи гідратні форми. Наприклад, сполуки втілення A мають геміацетальну форму, коли Y являє собою:

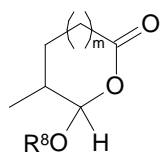


У залежності від вибору розчинника й інших умов, відомих фахівцям-експериментаторам, сполуки цього винаходу можуть також мати гідратну, ацилоксіацетальну, ацетальну чи енольну форму.

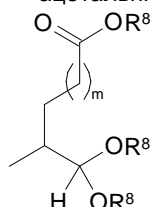
Наприклад, сполуки цього винаходу мають гідратні форми, коли Y являє собою:



і R<sup>8</sup> являє собою H;  
ацилоксіацетальні форми, коли Y являє собою:

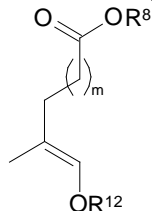


ацетальні форми, коли Y являє собою:



і R<sup>8</sup> відмінний від H;

і енольні форми, коли Y являє собою:



Крім того, слід розуміти, що рівноважні форми сполук цього винаходу можуть включати таутомерні форми. Усі такі форми даних сполук спеціально включені в цей винахід.

Сполуки формули I можуть бути синтезовані з застосуванням традиційної техніки. Ці сполуки зручно синтезувати з доступних готових вихідних матеріалів.

Сполуки цього винаходу можуть бути отримані з застосуванням описаних тут способів. Фахівці-експериментатори можуть враховувати, що ці способи не є єдиними для синтезу сполук, описаних у цій заявці і заявлених у формулі винаходу. Для фахівців у цій галузі повинні бути очевидні й інші способи. Крім того, описані тут різні стадії синтезу можуть бути виконані в протилежній послідовності чи порядку для одержання описуваних сполук.

Повинно бути зрозуміло, що сполуки цього винаходу можна модифікувати за допомогою додатних функціональних груп для збільшення вибіркової біологічної активності. Такі модифікації відомі науці і включають ті з них, що збільшують біологічну проникність у дану біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), збільшують доступність при

пероральному прийомі, збільшують розчинність, створюючи можливість введення за допомогою ін'єкції, змінюють метаболізм і модифікують швидкість екскреції. Крім того, сполуки можуть бути змінені до форми проліків таким чином, що бажана сполука утвориться в організмі хворого в результаті дії на пролікі метаболічних і інших біохімічних процесів. Такі пролікарські форми звичайно не виявляють чи виявляють слабку активність при тестуванні *in vitro*. Деякі приклади пролікарських форм включають кетальні, ацетальні, оксимні, імінні і гіdraзонні форми сполук, що містять кетонні чи альдегідні групи, особливо, якщо вони містяться в групі Y сполук цього винаходу. Інші приклади пролікарських форм включають гемікетальні, геміацетальні, ацилоксикетальні, ацилоксіацетальні, кетальні, ацетальні й енольні форми, що тут описані.

Композиції і способи

Сполуки цього винаходу являють собою інгібітори каспаз, зокрема інгібітори ICE. Відповідно ці сполуки здатні направляти і стримувати події при захворюваннях, опосередковуваних IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN-γ, і в такий спосіб гранично знижувати активність цього білка при запальних захворюваннях, аутоімунних захворюваннях, деструктивних захворюваннях кісток, порушеннях проліферації, інфекційних захворюваннях і дегенеративних захворюваннях. Наприклад, сполуки цього винаходу гальмують перетворення попередника IL-1β у зрілу форму IL-1β за допомогою гальмування ICE. Оскільки ICE є істотним для продукування IL-1, гальмування цього ферменту ефективно блокує ініціацію IL-1-опосередковуваних фізіологічних ефектів і симптомів, таких як запалення, шляхом гальмування продукції зрілого IL-1. Таким чином, за допомогою гальмування активності попередника IL-1β, сполуки цього винаходу ефективно діють як інгібітори IL-1.

Сполуки цього винаходу гальмують також перетворення про-IGIF в активний IGIF шляхом гальмування ICE. Оскільки ICE є істотним для продукування зрілого IGIF, гальмування ICE ефективно блокує ініціацію IGIF-опосередковуваних фізіологічних ефектів і симптомів шляхом гальмування продукції зрілого IGIF. IGIF у свою чергу є істотним для продукування IFN-γ. ICE, отже, ефективно блокує ініціацію IFN-γ-опосередковуваних фізіологічних ефектів і симптомів шляхом гальмування продукування зрілого IGIF і, таким чином, продукування IFN-γ.

Сполуки цього винаходу знезапче виявилися біологічно доступними при порівнянні з пептидними інгібіторами, такими як описані, наприклад, у EP 618 223, EP 623 592, WO 93/09135, WO 93/16710, патенті США № 5434248, WO 95/35308 чи WO 96/33209. Таким чином, фармацевтичні композиції і способи цього винаходу повинні бути корисні для контролювання активності каспаз *in vivo*. Фармацевтичні композиції і способи цього винаходу, таким чином, повинні бути корисні для контролю рівнів IL-1, IGIF чи IFN-γ *in vivo* і для лікування чи зниження розвитку чи ефектів станів,

опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , включаючи захворювання, порушення чи ефекти.

Фармацевтичні композиції цього винаходу включають сполуку формули I чи її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій. Такі композиції можуть необов'язково включати додатковий терапевтичний агент. Таким агентом може бути, але не обмежується цим, протизапальний агент, інгібітор металопротеїнази матриксу, інгібітор ліпоксигенази, антагоніст цитокінів, імунодепресант, протираковий агент, противірусний агент, цитокін, фактор росту, імуномодулятор, простагландин чи сполука, що стримує посилену проліферацію судин.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується нетоксичного носія, який можна вводити хворому разом із сполукою цього винаходу і який не порушує його фармакологічної активності.

Фармацевтично прийнятні носії, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях цього винаходу, включають, не обмежуючись цим, іонообмінники, окис алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, білки сироватки, такі як альбумін сироватки людини, буферні речовини, такі як фосфат, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, часткові гліцеридні суміші насичених рослинних жирних кислот, вода, солі чи електроліти, такі як протамінсульфат, вторинний кислий фосфат натрію, кислий фосфат калію, хлористий натрій, солі цинку, колоїдний двоокис кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрієва сіль карбоксиметилцелюлози, поліакрилати, парафіни, поліетиленполіоксипропілену співполімери, ланолін і самоемульгуючі системи для доставки ліків (SEDDS), такі як  $\alpha$ -токоферол, сукцинат поліетиленгліколю або інші подібні полімерні матриці для доставки.

У фармацевтичних композиціях, що включають як активний компонент тільки сполуки втілень A-D, способи введення таких композицій можуть додатково включати стадію введення суб'єкту додаткового агента. Такі агенти включають, але не обмежуються цим, протизапальний агент, інгібітор металопротеїнази матриксу, інгібітор ліпоксигенази, антагоніст цитокінів, імунодепресант, протираковий агент, противірусний агент, цитокін, ростовий фактор, імуномодулятор, простагландин чи сполуку, що стримує посилену проліферацію судин.

Термін "фармацевтично прийнятна кількість" стосується кількості, ефективної для лікування чи поліпшення перебігу захворювань хворого, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ . Термін "ефективна кількість для профілактики" стосується кількості, ефективної для профілактики чи, по суті, зменшення у хворого захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ .

Сполуки цього винаходу можна застосовувати традиційним способом для контролювання рівнів IGIF і IFN- $\gamma$  *in vivo* і для лікування захворювань чи зниження розвитку чи тяжкості ефектів, що опосередковуються IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ . Такі способи лікування, рівень їхніх дозувань і вимоги можуть бути вибрані фахівцями в даній галузі з доступних способів і методик.

Наприклад, сполуки цього винаходу можна сполучити з фармацевтично прийнятним ад'ювантом для введення хворому, що страждає від захворювання, опосередкованого IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , за допомогою фармацевтично прийнятного способу й у кількості, ефективній для зниження тяжкості цього захворювання.

В іншому варіанті сполуки цього винаходу можна застосовувати в композиціях і способах для лікування чи профілактики індивідуумів від захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , протягом тривалого періоду часу. Сполуки можуть бути застосовані в таких композиціях або самі по собі, або разом з іншими сполуками цього винаходу способом, що звичайно використовується для інгібіторів ферментів у фармацевтичних композиціях. Наприклад, сполуки цього винаходу можна сполучити з фармацевтично прийнятними ад'ювантами, традиційно застосовуваними у вакцинах, і вводити в профілактично ефективних кількостях для захисту індивідуумів протягом тривалого періоду часу від захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ .

Сполуки формули I можна також вводити разом з іншими інгібіторами каспаз чи ICE для збільшення терапевтичного чи профілактичного ефекту у відношенні різних захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ .

Крім того, сполуки цього винаходу можна застосовувати в сполученні або зі звичайними протизапальними агентами, або з інгібіторами металопротеїнази матриксу, інгібіторами ліпоксигенази й антагоністами цитокінів, відмінних від IL-1 $\beta$ .

Сполуки цього винаходу можна також вводити в сполученні з імуномодуляторами (наприклад, бропіриміном, антитілами проти альфа-інтерферону людини, IL-2, GM-CSF (гранулоцит-макрофаг-колонієстимулюючим фактором), метіонін-енкефаліном, альфа-інтерфероном, діетилдитіокарбаматом, фактором некрозу пухлин, налтрексоном і EPO (еритропоєтином), із простагландинами чи з противірусними агентами (наприклад, ЗТС, полісульфатованими полісахаридами, ганкловіром, рибавірином, ацикловіром, альфа-інтерфероном, триметотрексатом і фанцикловіром) чи проліками цих або споріднених ним сполук для запобігання чи боротьби із симптомами захворювання, опосередкованого IL-1, такими як запалення.

Коли сполуки цього винаходу вводять у сполученні з іншими агентами, вони можуть вводитися хворому послідовно чи спільно. В іншому варіанті фармацевтичні чи профілактичні композиції відповідно до цього винаходу включають сполучення сполуки формули I і іншого терапевтичного чи профілактичного агента.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити перорально, парентерально, за допомогою інгаляції спрею, місцево, ректально, інтраназально, защічно, вагінально чи через імплантований резервуар. Заявники віддають перевагу пероральному введенню. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть містити будь-які традиційні, нетоксичні, фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти чи наповнювачі. У деяких випад-



ках рН складу може бути доведено фармацевтично прийнятними кислотами, основами чи буферами для збільшення стабільності сполуки в складі чи її форми для доставки. Застосовуваний тут термін парентеральний спосіб включає підшкірний, внутрішньошкірний, внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, внутрішньосуглобний, внутрішньосиновіальний, внутрішньогруднинний, внутрішньотечкальний, внутрішньоосередковий і внутрішньочерепний спосіб введення чи інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного препарату для ін'єкцій, наприклад у вигляді стерильної водної чи масляної суспензії. Ця суспензія може бути складена у відповідності зі способами, відомими в науці, з застосуванням придатних диспергуючих чи зволожуючих агентів (таких як, наприклад, твін 80) і суспендуючих агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій може також бути стерильним розчином чи суспензією для ін'єкцій у нетоксичному придатному для парентерального введення розріджувачі чи розчиннику, наприклад у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед придатних носіїв і розчинників, які можна застосовувати, знаходяться манітол, вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлористого натрію. Крім того, як середовище для розчинення чи суспендування звичайно застосовують стерильні, нелеткі масла. Для цих цілей може бути застосована будь-яке слабколетке масло, включаючи синтетичні моно- чи дигліцериди. Для препаратів для ін'єкцій придатні жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, також як фармацевтично прийнятні олії, такі як маслинова олія чи касторова олія, особливо в їх поліоксіетилованих варіантах. Ці масляні розчини чи суспензії можуть також містити розчинник чи диспергуючий агент у вигляді спирту з довгим ланцюгом, такий як описаний у *Pharmascopiea Helvetica*, чи подібний спирт.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити в будь-якій прийнятній для перорального уведення формі дозування, включаючи, але не обмежуючись цим, капсули, таблетки, а також водні суспензії і розчини. У випадку таблеток для перорального вживання звичайно застосовувані носії включають лактозу і кукурудзяний крохмаль. Звичайно також додають змащувальні агенти, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсул зручні розріджувачі включають лактозу і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли перорально уводять водні суспензії і розчини, а також пропіленгліколь, активний інгредієнт сполучають з емульгуючими і суспендуючими агентами. Якщо це бажано, можуть бути додані визначені підсолоджувачі і/або віддушки, і/або підфарбовувачі.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна також вводити у формі супозиторіїв для ректального введення. Ці композиції можуть бути отримані шляхом змішування сполуки цього винаходу з придатним, не подразливим наповнювачем, що є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі і, отже, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням активних компонентів. Такі матеріали включають, але не

обмежуються цим, масло какао, віск і поліетиленгліколь.

Місцеве введення фармацевтичних композицій цього винаходу особливо корисно, коли бажане лікування охоплює зони чи органи, цілком готові для місцевого нанесення. Для місцевого нанесення на шкіру фармацевтична композиція повинна бути складена у вигляді придатної мазі, що містить активні компоненти, суспендовані чи розчинені в носії. Носії для місцевого введення сполук цього винаходу включають, але не обмежуються цим, неорганічне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, пропіленгліколь, сполуки поліоксіетилен-поліоксипропілену, емульгуючий віск і воду. В іншому варіанті фармацевтична композиція може бути складена у вигляді придатного лосьйону чи крему, які містять активну сполуку, суспендовану або розчинену в носії. Придатні носії включають, але не обмежуються цим, неорганічне масло, моностеарат сорбітану, полісорбат 60, віск цетилових ефірів, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і воду. Фармацевтичні композиції цього винаходу можуть також наноситися місцево в нижні відділи кишкового тракту за допомогою складу для ректального супозиторія чи в придатному складі для клізми. У цей винахід включені також діючі місцево трансдермальні пластири.

Фармацевтичні композиції цього винаходу можна вводити за допомогою інтраназального аерозолі чи інгаляції. Такі композиції одержують відповідно до методів, добре відомих при готуванні фармацевтичних складів, і вони можуть бути приготовлені у вигляді сольових розчинів із застосуванням бензинового спирту чи інших придатних консервантів, прискорювачів абсорбції для збільшення біологічної доступності фторвуглеців і/або інших сольобілізуючих чи диспергуючих агентів, відомих науці.

При монотерапії застосовні рівні доз між приблизно 0,01 і приблизно 100 мг/кг ваги тіла на день, переважно між приблизно 0,5 і приблизно 75 мг/кг ваги тіла на день і найбільш переважно між приблизно 1 і приблизно 50 мг/кг ваги тіла на день активного інгредієнта сполуки для профілактики і лікування захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , включаючи запальні захворювання, аутоімунні захворювання, деструктивні захворювання кісток, порушення проліферації, інфекційні захворювання, дегенеративні захворювання, некротичні захворювання, запальний перитоніт, остеоартрит, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астму, синдром респіраторного дистресу дорослих, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродерму, хронічний тиреоїдит, хворобу Грейвса, аутоімунний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (тип I), аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію, тромбоцитопенію, хронічний активний гепатит, псевдопаралітичну міастенію, запальне захворювання кишечнику, хворобу Крона, псоріаз, атрофічний дерматит, реакцію трансплантата проти хазяїна, остеопороз, множинні порушення кісток, пов'язані з мієломою, лейкемії і споріднені ним захворювання, мієлодиспластичний

синдром, гостру мієлогенну лейкемію, хронічну мієлогенну лейкемію, метастазуючу меланому, саркому Капоші, множинну мієлому, сепсис, септичний шок, шигельоз, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, ішемію головного мозку, ішемію міокарда, атрофію спінальних м'язів, множинний склероз, енцефаліт, пов'язаний зі СНІДом, енцефаліт, пов'язаний із ВІЛ, старіння, облисіння, нейрорілогічні порушення, пов'язані з крововиливом у мозок, виразковий коліт, інфекційний гепатит, діабет молодих, плоский лишай, гострий дерматоміозит, екзему, первинний цироз, увеїт, хворобу Бехчета, атрофічне захворювання шкіри, аплазію бездомішкових червоних клітин, апластичну анемію, аміотрофічний латеральний склероз, нефротичний синдром і системні захворювання з ефектами, локалізованими в печінці чи інших органах, що мають запальний чи атрофічний компонент, обумовлений надлишковим уживанням алкоголю чи вірусами, такими як HBV, HCV, HGV, вірус жовтої лихоманки, вірус лихоманки денге і вірус японського енцефаліту.

Звичайно фармацевтичні композиції цього винаходу повинні уводитися від приблизно 1 до 5 разів на день або інакше у вигляді постійної інфузії. Таке введення може застосовуватися як хронічна чи гостра терапія. Кількість активного інгредієнта, яку необхідно сполучати з матеріалами носія для одержання одиниці лікарської форми, повинна варіюватися в залежності від суб'єкта, що піддається лікуванню, і від конкретного способу введення. Звичайний препарат повинний містити від приблизно 5 % до приблизно 95 % активної сполуки (вага/вага). Переважно, щоб такі препарати містили від приблизно 20 % до приблизно 80 % активної сполуки.

Коли композиції цього винаходу включають сполучення сполуки формули I і одного чи більше додаткових терапевтичних чи профілактичних агентів, як сполука, так і додатковий агент повинні бути представлені на рівні доз між приблизно 10 % і 80 % дози, яку звичайно уводять в режимі монотерапії.

Для поліпшення стану хворого, якщо необхідно, може бути введена підтримуюча доза сполуки, композиції чи комбінації цього винаходу. Отже, дозування чи частота введення, чи обидва параметри можуть бути знижені в залежності від тяжкості симптомів до рівня, при якому зберігається поліпшений стан, при полегшенні симптомів до бажаного рівня лікування повинно бути припинене. Хворі можуть, однак, вимагати переривчастого лікування протягом тривалого часу у відношенні будь-яких рецидивів чи симптомів захворювання.

Як можуть оцінити фахівці в цій галузі, можуть вимагатися менші чи більш великі дози, ніж зазначені вище. Конкретне дозування і схеми введення для будь-якого конкретного хворого повинні залежати від різних факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість екскреції, сполучення ліків, тяжкість і перебіг захворювання, схильність хворого до захворювання і думка лікуючого фахівця.

Захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати за допомогою сполук цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, запальні захворювання, аутоімунні захворювання, порушення проліферації, інфекційні захворювання і дегенеративні захворювання. Захворювання, опосередковувані апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати за допомогою сполук цього винаходу, включають дегенеративні захворювання.

Запальні захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, остеоартрит, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астму і синдром респіраторного дистресу дорослих. Переважними запальними захворюваннями є остеоартрит чи гострий панкреатит.

Аутоімунні захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, гломерулонефрит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, склеродерму, хронічний тиреоїдит, хворобу Грейвса, аутоімунний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (тип I), аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію, тромбоцитопенію, хронічний активний гепатит, псевдопаралітичну міастенію, множинний склероз, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, псоріаз, атрофічний дерматит і реакцію трансплантата проти хазяїна. Переважним для лікування аутоімунним захворюванням є ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хвороба Крона, псоріаз чи атрофічний дерматит.

Деструктивні порушення кісток, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, остеопороз і множинні порушення кісток, пов'язані з мієломою.

Порушення проліферації, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, лейкемії і споріднені ним захворювання, такі як мієлодиспластичний синдром, гостра мієлогенна лейкемія, хронічна мієлогенна лейкемія, метастазуюча меланома, саркома Капоші і множинна мієлома.

Інфекційні захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, сепсис, септичний шок і шигельоз.

Дегенеративні чи некротичні захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати за допомогою сполук цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, ішемію головного мозку й ішемію міокарда. Переважним для лікування дегенеративним захворюванням є хвороба Альцгеймера.

Дегенеративні захворювання, опосередковувані IL-1 чи апоптозом, які можна лікувати чи яким можна запобігати за допомогою сполук цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, ішемію

головного мозку, ішемію міокарда, атрофію спінальних м'язів, множинний склероз, енцефаліт, пов'язаний зі СНІДом, енцефаліт, пов'язаний із ВІЛ, старіння, облісіння і нейрологічні порушення, пов'язані з крововиливом у мозок.

За допомогою сполук цього винаходу можна лікувати чи запобігати іншим захворюванням, що мають запальний чи апоптотичний компонент. Такі захворювання можуть бути системними хворобами чи захворюваннями, зосередженими в печінці або інших органах, і вони можуть бути викликані, наприклад, надлишковим надходженням спирту з їжею чи вірусами, такими як HBV, HCV, HGV, вірус жовтої лихоманки, вірус лихоманки денге і вірус японського енцефаліту.

Захворювання, опосередковувані IGIF чи INF- $\gamma$ , які можна лікувати чи яким можна запобігати за допомогою сполук цього винаходу, включають, але не обмежуються цим, запальні, інфекційні, аутоімунні, проліферативні, нейродегенеративні і некротичні стани.

Запальні захворювання, опосередковувані IGIF чи INF- $\gamma$ , які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, остеоартрит, гострий панкреатит, хронічний панкреатит, астму, ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, хворобу Крона, виразковий коліт, ішемію головного мозку, ішемію міокарда і синдром респіраторного дистресу дорослих. Переважним для лікування запальним захворюванням є ревматоїдний артрит, виразковий коліт, хвороба Крона, гепатит чи синдром респіраторного дистресу дорослих.

Інфекційні захворювання, опосередковувані IGIF чи INF- $\gamma$ , які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, інфекційний гепатит, сепсис, септичний шок і шигельоз.

Аутоімунні захворювання, опосередковувані IGIF чи INF- $\gamma$ , які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають, але не обмежуються цим, гломерулонефрит, системний червоний вовчак, склеродерму, хронічний тиреоїдит, хворобу Грейвса, аутоімунний гастрит, інсулінозалежний цукровий діабет (тип I), діабет молодих, аутоімунну гемолітичну анемію, аутоімунну нейтропенію, тромбоцитопенію, псевдопаралітичну міастенію, множинний склероз, псоріаз, плоский лишай, реакцію трансплантанта проти хазяїна, гострий дерматоміозит, екзему, первинний цироз, гепатит, увеїт, хворобу Бехчета, атрофічне захворювання шкіри, аплазію бездомішкових червоних клітин, апластичну анемію, аміотрофічний латеральний склероз і нефротичний синдром. Переважно аутоімунним захворюванням є гломерулонефрит, інсулінозалежний цукровий діабет (тип I), діабет молодих, псоріаз, реакція трансплантанта проти хазяїна чи гепатит.

Більш переважні захворювання, які можна лікувати чи яким можна запобігати, включають ревматоїдний артрит, запальне захворювання кишечника, включаючи хворобу Крона і виразковий коліт, запальний перитоніт, септичний шок, панкреатит, травматичне ушкодження мозку, відторгнення трансплантованих органів, остеоартрит, астму, псорі-

аз, хворобу Альцгеймера, атрофічний дерматит чи лейкемії і споріднені ним захворювання, такі як мієлодиспластичний синдром чи множинна мієлома.

Відповідно, в одному втіленні цього винаходу пропонується спосіб лікування чи профілактики захворювань, опосередкованих IL-1 чи апоптозом, у суб'єкта, що включає стадію введення цьому суб'єкту будь-якої сполуки, фармацевтичної композиції чи комбінації, описаних тут, і фармацевтично прийнятного носія.

В іншому втіленні цього винаходу пропонується спосіб зниження продукування IGIF у суб'єкта, що включає стадію введення цьому суб'єкту будь-якої сполуки, фармацевтичної композиції чи комбінації, описаних тут, і фармацевтично прийнятного носія.

У ще одному втіленні цього винаходу пропонується спосіб зниження продукування IFN- $\gamma$  у суб'єкта, що включає стадію введення цьому суб'єкту будь-якої сполуки, фармацевтичної композиції чи комбінації, описаних тут, і фармацевтично прийнятного носія.

Хоча цей винахід сфокусовано на застосуванні розкритих тут сполук для профілактики і лікування захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF чи IFN- $\gamma$ , сполуки цього винаходу можуть також служити як агенти гальмування активності інших цистеїнових протеаз.

Сполуки цього винаходу корисні також як комерційні реагенти, що ефективно зв'язуються з каспазами чи іншими цистеїновими протеазами, включаючи, але не обмежуючись цим, ICE. Як комерційні реагенти сполуки цього винаходу і їхні похідні можуть бути корисні для гальмування протеолізу пептидів-мішеней в біологічних чи клітинних тестах для ICE чи гомологів ICE, чи можна створити їх похідну для зв'язування зі стабільною смолою як привитий субстрат для застосування при афінній хроматографії. Ці й інші застосування, що характеризують комерційні інгібітори цистеїнових протеаз, повинні бути очевидні фахівцям у цій галузі.

Наступні приклади представлено для того, щоб цей винахід був більш повно зрозумілим. Ці приклади представлено тільки як ілюстрація і вони не повинні розглядатися як такі, що яким-небудь чином обмежують обсяг винаходу.

#### ЗАГАЛЬНІ МЕТОДИ

Умови аналітичної ВЕРХ:

Колонка: C-18, розмір частинок: 5 мкм, розмір пор: 100 Å,

розмір колонки: 4,6×150 мм,

розчинник А: 0,1 % TFA/1 % MeCN/98,9 % вода,

розчинник В: 0,1 % TFA/99,9 % MeCN,

градієнт: від А до В протягом 20 хв. при швидкості течії 1 мл/хв.

Колонка: Суано, розмір частинок: 5 мкм, розмір пор: 100 Å,

розмір колонки: 4,6×150 мм,

розчинник А: 0,1 % TFA/1 % MeCN/98,9 % вода,

розчинник В: 0,1 % TFA/99,9 % MeCN,

градієнт:  $A/B = 99 \text{ \%}/\text{від } 1 \text{ \% до } 50 \text{ \%}$  протягом 20 хв. при швидкості течії 1 мл/хв.

Мас-спектрометричний аналіз у сполученні з ВЕРХ

Мас-спектрометричний аналіз: усі дані мас-спектрометрії одержували, використовуючи потрійний квадрупольний мас-спектрометр Micromass Quattro II (Beverly, MA), обладнаний джерелом іонізації у вигляді електроспрею з перехресними пучками. Мас-спектрометр з'єднували із системою ВЕРХ виробництва Hewlett-Packard (HP1100). Автоматичний пробовідбірник для системи являв собою маніпулятор для рідини Gilson 215 (Middleton, WI). Робота всього устаткування контролювалася пакетом програм MassLynx, отриманим від Micromass.

Мас-спектрометричний аналіз проводили за допомогою рідинної хроматографії-МС для визначення чистоти й одночасного підтвердження молекулярної ваги. У тих прикладах, коли чистота зразка була визначена іншим способом, замість повного хроматографічного аналізу застосовували аналіз упорскування струменя (FIA). В усіх випадках одержували спектри як позитивних, так і негативних іонів.

Умови одержання мас-спектра: для всіх експериментів конфігурація мас-спектрометра включала електроспрей із протиелектродом перехресних пучків. Для зниження потоку з ВЕРХ до 40 % від вихідного застосовували розподільник потоку. На вході встановлювали температуру 140 °C і потік сушильного газу установлювали для доведення сигналу до максимуму. Розділення мас-спектрометра доводили до 0,65 а.о.м. (атомних одиниць маси) FWHM і дані одержували способом простого підсумовування. У способі для позитив-

них іонів установлювали конусну напругу 25 В, капілярна напруга була 3,8 кВ. У способі для негативних іонів установлювали конусну напругу 25 В, а капілярна напруга була 3,5 кВ. У способах як для позитивних, так і для негативних іонів час для одержання повного спектра складав 1 сек. з часом переключення між скануваннями 0,25 сек. Діапазон маси, сканованої для молекул з передбачуваною молекулярною вагою менше ніж 350 а.о.м., складав 70-500 m/z, у той час як для молекул з передбачуваною молекулярною вагою більше ніж 350 а.о.м. скановане відношення маси до заряду складало 200-1000 m/z.

Умови хроматографування: рідинну хроматографію проводили з застосуванням колонки УМС AQ C18 (150×3 мм із частинками 5 мкм і розміром пор 120 Å). Для всіх аналізів для утворення градієнта елюції MeCN з 0,2 % мурашиною кислотою. Градієнтний профіль складався первісно з 15 % MeCN:води і кількість MeCN збільшували лінійно протягом 10 хвилин до 90 %. Цю концентрацію підтримували постійною протягом 2 хвилин перед поверненням до вихідних умов. Протягом всього аналізу швидкість потоку складала 0,9 мл/хв.

Умови упорскування струменя: для одержання даних FIA застосовували суміш 1:1 води до MeCN (для обох з додаванням 0,2 % мурашиної кислоти). Швидкість потоку складала 0,3 мл/хв.

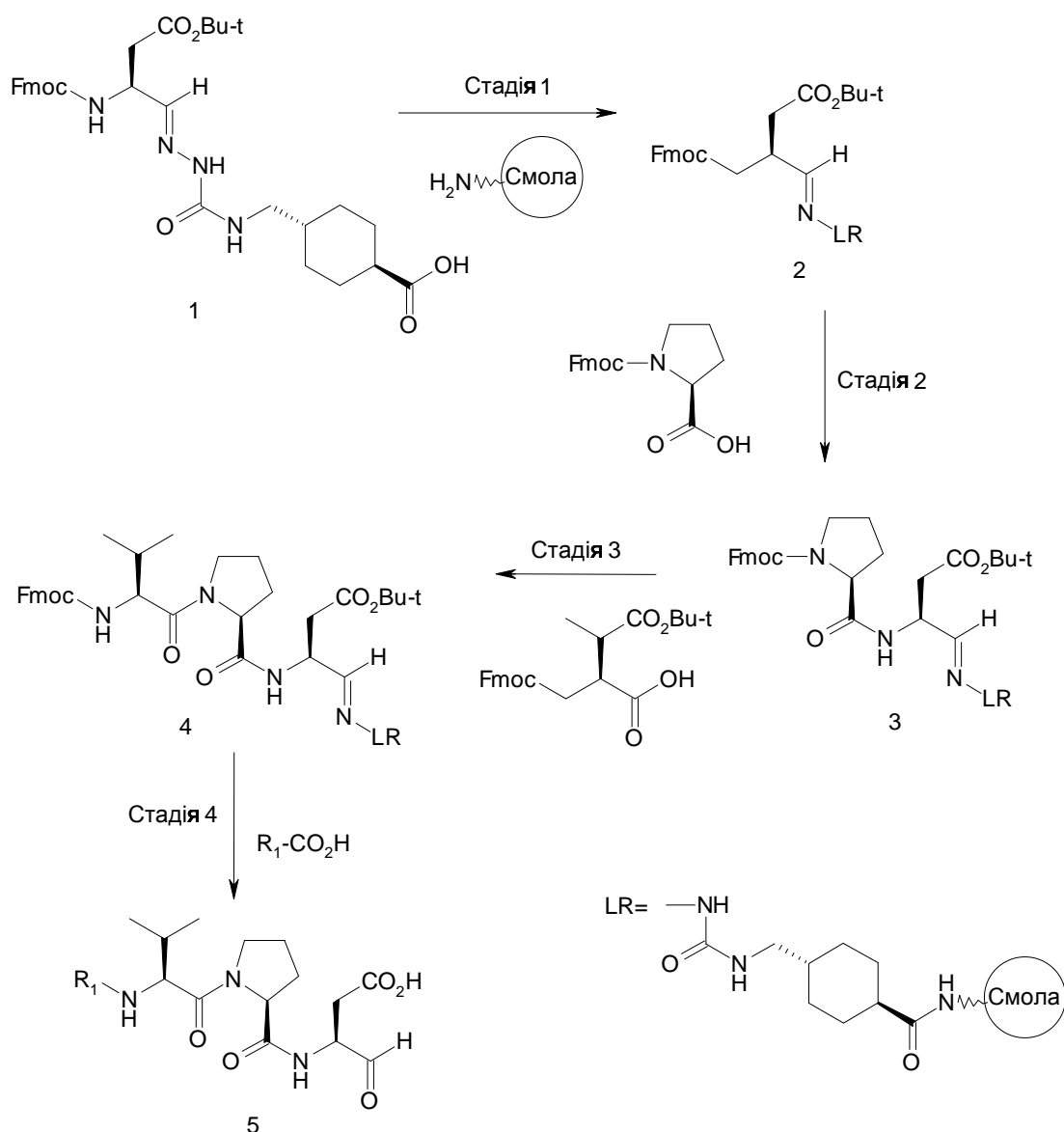
<sup>1</sup>H-ЯМР: усі <sup>1</sup>H-ЯМР спектри одержували застосовуючи ЯМР-спектрометр Bruker Instruments AMX-500 у даних розчинниках.

#### СПОСОБИ СИНТЕЗУ

Загальна процедура одержання сполук формули I, втілення C (схеми I-VI)

Процедура для одержання аналогів 5a-5bd

Схема I



У схемах I-VIII варіабельний LR стосується лінкера смоли і визначений як показано вище в схемі I.

Стадія 1: порцію 6,7 г (завантаження 0,8 ммоль/г, 5,36 ммоль) смоли солянокислої солі 4-метилбензгидриламину (схема I) промивали DMF (3×50 мл), 10 % DIEA/DMF (3×50 мл) і N-метилпіролідиноном (NMP) (3×50 мл). До суспензії відмитої смоли в 25 мл NMP додавали послідовно сполуку 1 (1,1 екв., 3,5 г, 5,90 ммоль) DIEA (3,33 екв., 3,1 мл, 17,70 ммоль), 1-гідроксibenзотриазолу гідрат (HOBt) (1,1 екв., 797 мг, 5,90 ммоль) і O-бензотриазол-N,N,N,N'-тетраметилуранію гексафторфосфат (HBTU) (1/1 екв., 2,24 г, 5,90 ммоль). Сполуку 1 одержували відповідно до літературної процедури Murphy A. M. et al., J. Am. Chem. Soc., 114, pp. 3156-3157 (1992). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, застосовуючи шарнірний шейкер.

Результуючу суміш фільтрували і смолу промивали DMF, потім обробляли 12 мл 20 % розчину оцтового ангідриду в DMF протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і смолу промивали послідовно DMF (2×50 мл), CH<sub>3</sub>OH (50 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×50 мл), CH<sub>3</sub>OH (50 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×50 мл). Після висушування під вакуумом одержували 9,0 г смоли 2 (завантаження 0,48 ммоль/г).

Стадія 2: до 4,5 г смоли 2 (0,48 ммоль/г, 2,16 ммоль) додавали 25 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суспензію перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл) і NMP (40 мл). До суспензії смоли в 40 мл NMP додавали послідовно 2,92 г N-Fmoc-проліну (4 екв., 8,64 ммоль), 3,0 мл DIEA (8 екв., 17,28

ммоль), 1,17 г HOBt (4 екв., 8,64 ммоль) і 3,27 г HBTU (4 екв., 8,64 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл) і швидко сушили під вакуумом для одержання смоли 3.

Стадія 3: суспензію смоли 3 у 25 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хв. Суспензію сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл) і NMP (2×40 мл). До суспензії смоли в 40 мл NMP додавали послідовно 2,93 г N-Фмос-валіну (4 екв., 8,64 ммоль), 3,0 мл DIEA (8 екв., 17,28 ммоль), 1,17 г HOBt (4 екв., 8,64 ммоль) і 3,27 г HBTU (4 екв., 8,64 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×40 мл), CH<sub>3</sub>OH (40 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл) і сушили під вакуумом для одержання смоли 4 (0,45 ммоль/г).

Стадія 4: до 0,05 ммоль порції смоли 4 додавали 2 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Су-

спензію перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Отриману смолу промивали послідовно DMF (3×5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл) і NMP (3×5 мл). Потім додавали бажану карбонову кислоту (4 екв., 02 ммоль), з наступним додаванням 0,8 мл 0,25 М розчину HOBt у NMP, 0,14 мл DIEA (8 екв., 0,4 ммоль) і 0,8 мл 0,25 М розчину HBTU у NMP. Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (2×5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 мл) і сушили під вакуумом. Потім до смоли додавали 2 мл порцію 95 % розчину TFA у воді. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і фільтрували. Фільтрат випарювали і залишок переносили в ацетонітрил-воду й очищали препаративною ВЕРХ для одержання сполук 5a-5bd.

Вихід продукту, умови аналітичної ВЕРХ, час утримання ВЕРХ, чистота продуктів, і дані мас-спектрометрії, отримані для прикладів 5a-5bd, 7a-7at, 9a-9g, 15a-15f, 16a-16b, 17a-17e, 18a-18f, 20a-20t, 23a-23i, 24a-24e, 25a-25e, 26a-26h, 27a-27n, 28a-28c, 29a-29s, 32a-32e, представлено в таблиці 1, якщо не відзначено інакше.

Таблиця 1

Фізичні властивості для окремих прикладів

Пр.	Вихід (мг)	ВЕРХ градієнт/ час (хв.)	RT (хв.)	Чистота (%)	Мас-спектр (M+H чи M+Na)
5a	1,0	5-45 %/10'	4,66	92	475,2
5b	1,0	5-45 %/10'	6,86	85	457,2
5c	4,0	5-45 %/10'	5,98	85	469,2
5d	1,5	5-45 %/10'	6,82	95	467,5
5e	1,0	5-45 %/10'	5,52	95	418,2
5f	0,6	5-45 %/10'	4,28	93	434,2
5g	6,4	10-60 %/10'	8,57	97	504,7 (+Na)
5h	15,6	10-60 %/10'	4,51	99	459,2
5i	6,6	5 %-90 %/10'	9,34	90	506,1
5j	5,1	5 %-90 %/10'	10,04	95	506,1
5k	10,7	5 %-90 %/10'	8,64	85	520,1
5l	6,6	5 %-90 %/10'	8,72	85	540,1
5m	6,8	5 %-90 %/10'	7,89	85	502,0
5n	1,9	5 %-0 %/10'	6,46	85	494,1
5o	3,8	5 %-90 %/10'	7,04	85	506,1
5p	6,8	5 %-90 %/10'	11,62	95	576,0
5q	2,2	5 %-90 %/10'	9,72	90	508,1
5r	3,8	5 %-90 %/10'	7,27	85	462,1
5s	4,3	5 %-90 %/10'	6,46	90	470,1
5t	5,9	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	10,27	90	486,2
5u	3,1	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	9,09	80	522,1
5v	1,0	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	11,63	85	502,2

Продовження таблиці 1

5w	10,3	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	8,75	95	470,2
5x	8,8	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	8,88	95	565,1
5y	6,6	5 %-60 %/9 60 %-90 %/2·	12,32	95	518,2
5z	10,2	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	12,63	9S	S02,2
5aa	2,5	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	9,57	95	554,1
5ab	7,8	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	10,54	85	538,2
5ac	1,4	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	9,28	95	476,2
5ad	5,3	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	6,51	85	469,2
5ae	4,3	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	9,81	95	551,1
5af	0,9	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	9,98	90	547,4
5ag	5,7	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	10,31	90	526,2
5ah	1,4	5 %-60 %/9' 60 %-90 %/2'	8,13	85	542,1
5ai	10,9	10 %-90 %/10'	5,88	85	584,2
5aj	4,2	10 %-90 %/10'	5,89	90	556,2
5ak	7,8	10 %-90 %/10'	5,54	85	568,3
5al	8,4	10 %-90 %/10'	6,25	95	516,2
5am	7,6	10 %-90 %/10'	6,49	95	474,3
5an	6,2	10 %-90 %/10'	6,00	95	500,2
5ao	9,4	10 %-90 %/10'	6,68	95	581,3
5ap	6,4	10 %-90 %/10'	4,30	90	500,3
5aq	5,2	10 %-90 %/10'	6,45	95	559,2
5ar	1,4	10 %-90 %/10'	5,38	90	561,3
5as	16,2	10 %-90 %/10'	4,25	95	475,2
5at	15,4	10 %-90 %/10'	6,68	95	560,3
5au	5,9	10 %-90 %/10'	6,70	90	498,3
5av	4,1	10 %-90 %/10'	5,13	85	531,2
5aw	5,5	10 %-90 %/10'	6,53	85	570,3
5ax	14,0	10 %-90 %/10'	6,26	90	557,3
5ay	10,4	10 %-90 %/10'	6,52	90	510,3
5az	9,2	10 %-90 %/10'	5,96	95	522,3
5ba	8,5	10 %-90 %/10'	6,69	95	562,3
5bb	4,6	10 %-90 %/10'	6,00	85	520,2
5bc	8,8	10 %-90 %/10'	4,96	90	546,2
5bd	8,2	10 %-90 %/10'	8,01	95	536,3
7a	2,1	5-45 %/10'	5,28	86	440,2
7b	1,7	5-45 %/10'	4,12	94	390,2
7c	0,5	5-45 %/10'	4,04	94	434,2
7d	1,1	5-45 %/10'	4,29	95	441,2
7e	1,1	5-45 %/10'	3,28	98	447,2
7f	1,0	5-45 %/10'	3,96	97	420,2
7g	11,0	10 %-90 %/10'	4,00	95	483,4
7h	6,0	10 %-90 %/10'	4,90	95	439,3
7i	12,0	10 %-90 %/10'	6,40	95	474,3
7j	6,6	10 %-90 %/10'	4,50	95	461,4
7k	4,0	10 %-90 %/10'	5,40	95	480,4
7l	8,6	10 %-90 %/10'	2,61	95	435,3
7m	6,0	10 %-90 %/10'	4,29	95	438,4

Продовження таблиці 1

7n	15,4	10 %-90 %/10'	2,00	85	433,4
7o	8,4	10 %-90 %/10'	4,01	90	470,0
7p	3,0	10 %-90 %/10'	4,61	95	434,4
7q	5,7	10 %-90 %/10'	3,89	95	434,3
7r	8,8	10 %-90 %/10'	2,94	95	425,3
7s	10,5	10 %-90 %/10'	3,89	90	433,4
7t	6,9	10 %-90 %/10'	2,45	85	419,3
7u	11,6	10 %-90 %/10'	1,98	85	433,3
7v	4,6	10 %-90 %/10'	4,60	95	489,4
7w	13,8	10 %-90 %/10'	4,20	95	453,3
7x	6,0	10 %-90 %/10'	3,90	95	483,2
7y	12,0	10 %-90 %/10'	5,40	95	489,2
7z	10,0	10 %-90 %/10'	5,40	95	517,2
7aa	11,0	10 %-90 %/10'	5,30	95	453,8
7ab	10,0	10 %-90 %/10'	5,60	95	595,1
7ac	3,9	10-60 %/10'	4,59	88	469,2
7ad	13,0	5-45 %/10'	4,48	88	415,2
7ae	4,9	5-45 %/10'	4,37	88	426,2
7af	20,6	5-45 %/10'	4,68	86	405,3
7ag	14,9	5-45 %/10'	4,78	82	406,3
7ah	9,5	5-45 %/10'	7,40	91	447,3 (+Na)
7ai	10,8	5-45 %/10'	9,21	95	480,8 (+Na)
7aj	8,3	5-45 %/10'	9,14	92	481,1 (+Na)
7ak	13,6	5-45 %/10'	8,05	96	464,8 (+Na)
7al	8,1	5-45 %/10'	7,04	91	448,8 (+Na)
7am	7,8	5-45 %/10'	8,54	90	480,4 (+Na)
7an	4,3	5-45 %/10'	7,48	88	460,9 (+Na)
7ao	13,5	5-45 %/10'	7,45	92	460,7 (+Na)
7ap	2,5	5-45 %/10'	6,52	93	440,3 (+Na)
7aq	1,4	5-45 %/10'	3,30	84	405,2
7ar	15,10	5-45 %/10'	3,79	97	413,30
7as	15,70	5-45 %/10'	5,50	88	441,30
7at	22,20	5-45 %/10'	4,49	94	415,30
9a	0,5	10-60 %/10'	7,08	98	527,4 (+Na)
9b	1,2	10-60 %/10'	8,31	93	570,5 (+Na)
9c	2,5	10-60 %/10'	8,46	97	569,6
9d	1,2	10-60 %/10'	7,22	85	562,1
9e	0,4	10-60 %/10'	7,86	95	543,2 (+Na)
9f	4,3	10-60 %/10'	8,11	96	542,5
9g	2,1	10-60 %/10'	7,18	93	526,3
15a	1,0	10 %-60 %/10'	5,76	95	477,6
15b	3,9	10 %-60 %/10'	6,32	91	483,8
15c	2,9	10 %-90 %/10'	3,30	85	463,3
15d	1,3	10 %-90 %/10'	4,26	95	531
15e	1,0	10 %-90 %/10'	3,10	85	482,3
15f	1,2	10 %-90 %/10'	3,60	95	484,6
16a	2,5	10 %-90 %/10'	2,80	95	456,3
16b	6,0	10 %-90 %/10'	1,90	95	454,2
17a	1,0	10 %-90 %/10'	3,30	85	496,8
17b	1,1	10 %-90 %/10'	3,62	85	498,3
17c	2,3	10 %-90 %/10'	5,80	95	573,2
17d	1,6	10 %-90 %/10'	1,60	95	525,1
17e	1,5	10 %-90 %/10'	2,62	95	526,3
18a	1,0	10 %-90 %/10'	3,90	95	528,3
18b	1,2	10 %-90 %/10'	5,27	95	562,3
18c	2,2	10 %-90 %/10'	4,09	95	499,2
18d	1,5	10 %-90 %/10'	3,78	95	498,3
18e	1,2	10 %-90 %/10'	4,78	95	541,3



Продовження таблиці 1

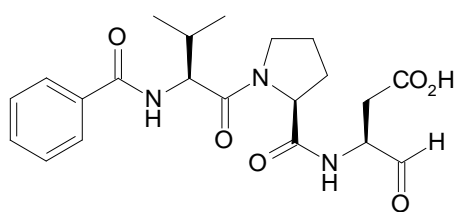
18f	7,1	10 %-90 %/10'	3,84	98	526,1
20a	2,0	5-45 %/10'	6,95	91	483,2
20b	1,3	5-45 %/10'	7,58	99	482,2
20c	2,5	10 %-90 %/10'	5,89	85	483,3
20d	4,3	10 %-90 %/10'	4,09	90	471,3
20e	3,6	10 %-90 %/10'	4,65	95	455,3
20f	12,2	10 %-90 %/10'	3,25	95	518,3
20g	12,1	10 %-90 %/10'	5,01	90	487,2
20h	3,3	10 %-90 %/10'	4,30	90	533,2
20i	5,0	10 %-90 %/10'	4,16	90	485,2
20j	1,3	10 %-90 %/10'	3,45	85	531,2
20k	9,7	10 %-90 %/10'	5,41	90	516,2
20l	3,8	10 %-90 %/10'	3,73	85	504,2
20m	6,6	10 %-90 %/10'	4,52	90	488,2
20n	1,8	10 %-90 %/10'	2,85	90	551,2
20o	7,0	10 %-90 %/10'	4,70	95	520,2
20p	1,2	10 %-90 %/10'	4,00	95	566,2
20q	2,3	10 %-90 %/10'	4,93	95	481,3
20r	3,6	10 %-90 %/10'	4,45	95	519,3
20s	3,0	10 %-90 %/10'	4,18	95	552,2
20t	6,0	10 %-90 %/10'	3,80	90	517,4
23a	21,0	10-60 %/10'	8,11	99	495,4
23b	25,0	10-60 %/10'	8,94	99	539,8 (+Na)
23c	26,0	10-60 %/10'	8,55	99	539,9 (+Na)
23d	12,6	10 %-90 %/10'	3,90	85	453,3
23e	8,3	10 %-90 %/10'	5,16	85	501,3
23f	12,5	10 %-90 %/10'	3,41	80	425,3
23g	1,5	10 %-90 %/10'	3,34	85	452,3
23h	8,4	10 %-90 %/10'	3,84	90	451,3
23i	9,0	10 %-90 %/10'	3,78	85	469,4
24a	1,1	10-60 %/12'	8,76	90	480,5
24b	3,1	10-60 %/10'	5,14	90	375,4
24c	7,2	10-60 %/10'	10,33	96	531,0
24d	3,4	10-60 %/10'	6,51	95	426,5 (+Na)
24e	6,9	10-60 %/10'	7,22	99	455,5
25a	1,9	5-45 %/10'	5,38	85	455,2
25b	1,5	5-45 %/10'	6,90	97	483,2
25c	1,0	5-45 %/10'	8,09	94	497,2
25d	12,8	5-45 %/10'	5,75	88	453,3
25e	9,5	5-45 %/10'	7,76	90	495,2
26a	10,2	5-45 %/10'	7,36	95	455,1 (+Na)
26b	1,1	5-45 %/10'	7,38	89	476,3
26c	13,8	5-45 %/10'	8,13	98	483,2
26d	2,3	5-45 %/10'	10,35	99	503,0
26e	12,8	5-45 %/10'	11,11	99	523,2
26f	13,2	10-60 %/10'	12,11	99	545,0
26g	0,7	10-60 %/10'	10,89	87	523,2
26h	4,4	10-60 %/10'	11,62	99	545,8
27a	5,0	10 %-90 %/10'	4,42	95	475,3
27b	16,4	10-60 %/10'	5,20	92	505,1
27c	2,7	5-45 %/10'	7,50	82	476,6 (+Na)
27d	1,6	5-45 %/12'	8,70	90	503,2
27e	4,4	5-45 %/12'	7,80	82	489,2
27f	1,2	5-45 %/12'	6,95	85	476,3
27g	2,5	5-45 %/12'	6,67	82	510,1
27h	1,1	5-45 %/12'	8,49	95	524,1
27i	0,9	5-45 %/12'	7,34	90	484,3
27j	4,3	5-45 %/12'	5,77	82	470,3

Продовження таблиці 1

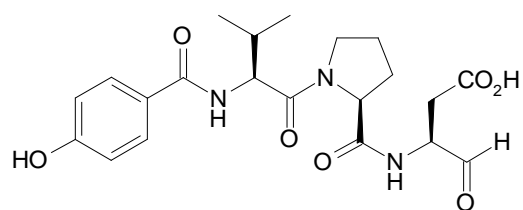
27k	1,3	5-45 %/12'	5,33	95	551,1
27l	16,6	5-45 %/10'	5,90	91	477,2
27m	7,0	5-45 %/10'	7,70	93	494,2
27n	15,1	5-45 %/10'	3,99	86,	466,2
28a	1,2	5-45 %/10'	5,91	86	487,1
28b	0,5	5-45 %/10'	6,86	98	486,1
28c	1,5	5-45 %/10'	7,47	93	515,1
29a	4,5	5-45 %/12'	8,21	98	392
29b	28,0	5-45 %/12'	11,80	96	443,3
29c	1,7	5-45 %/10'	3,73	97	415,2
29d	1,7	5-45 %/10'	4,62	89	414,2
29e	0,6	5-45 %/10'	4,94	85	436,2
29f	1,1	5-45 %/10'	6,23	97	442,2
29g	1,7	5-45 %/10'	6,39	90	457,2
29h	0,7	5-45 %/10'	3,56	92	408,2
29i	0,7	5-45 %/10'	6,50	96	431,2
29j	0,4	5-45 %/10'	7,24	89	445,2
29k	1,6	5-45 %/10'	7,07	90	456,2
29l	0,9	5-45 %/10'	3,08	99	408,2
29m	1,5	10-60 %/10'	6,68	90	406,3
29n	6,4	10-60 %/10'	4,27	87	422,3
29o	8,4	10-60 %/10'	4,42	86	422,3
29p	13,2	10-60 %/10'	5,62	83	450,3
29q	15,1	5-45 %/10'	3,79	97	413,3
29r	15,7	5-45 %/10'	5,50	88	441,3
29s	19,9	5-45 %/10'	4,30	95	394,3
32a	7,7	5-60 %/20'	14,2	90	469,3
32b	4,0	5-60 %/20'	13,4	85	485,1 (+Na)
32c	2,5	5-60 %/20'	11,1	90	459,3
32d	3,0	5-60 %/20'	8,19	95	471,3
32e	4,9	5-60 %/20'	14,2	90	486,2



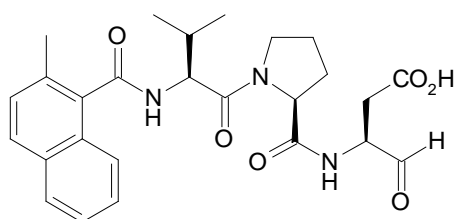
69



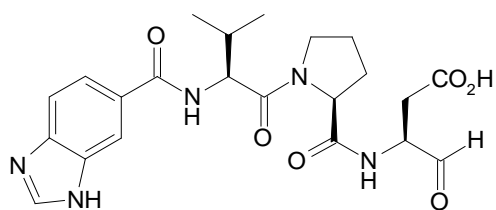
(5e)



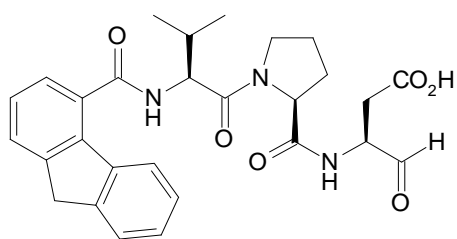
(5f)



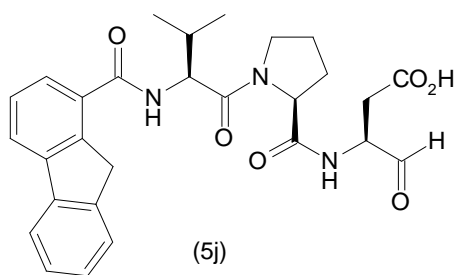
(5g)



(5h)



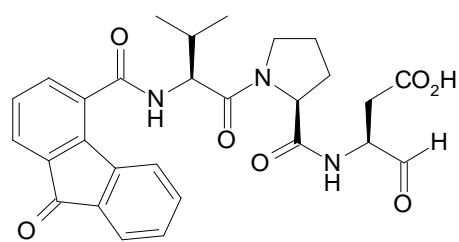
(5i)



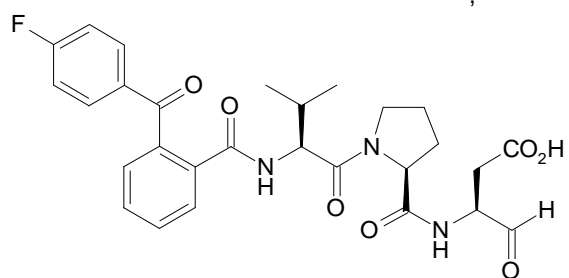
(5j)

96113

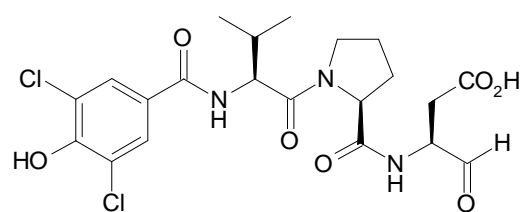
70



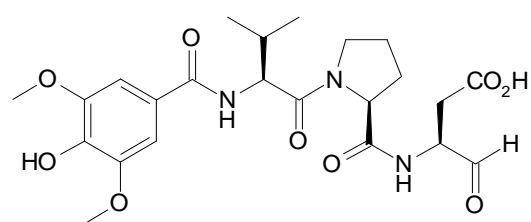
(5k)



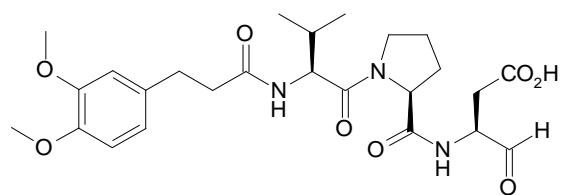
(5l)



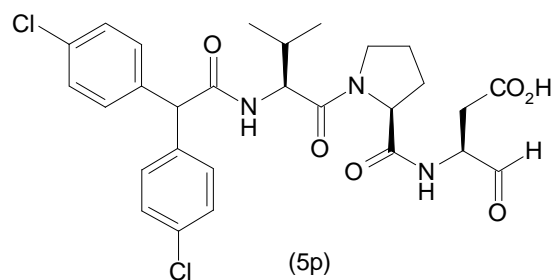
(5m)



(5n)

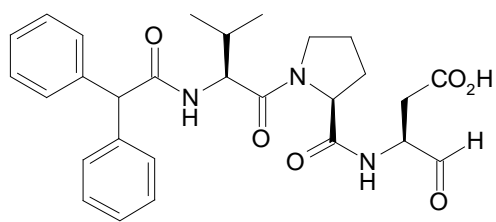


(5o)



(5p)

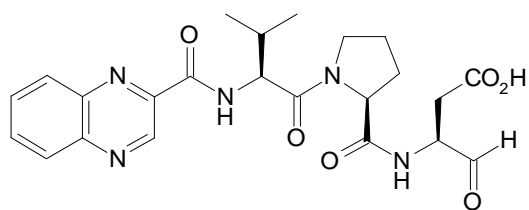
71



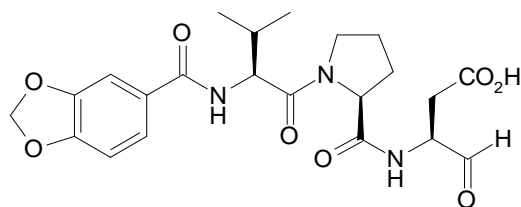
(5q)

96113

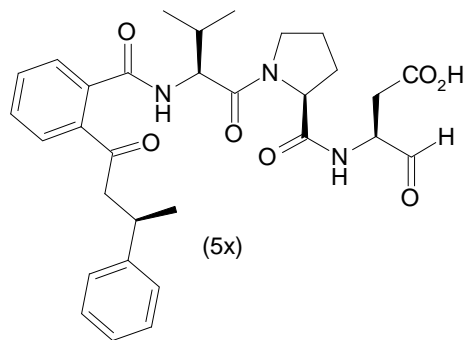
72



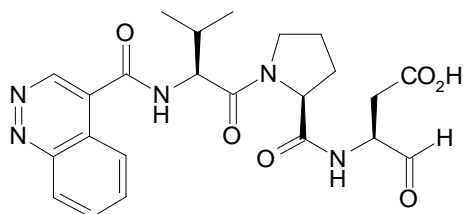
(5w)



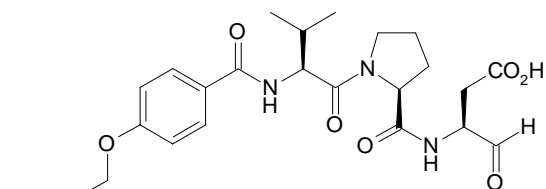
(5r)



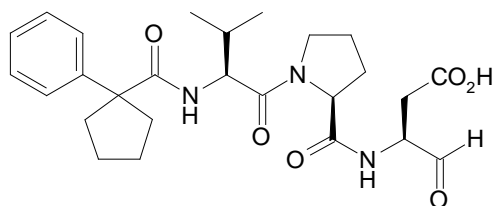
(5x)



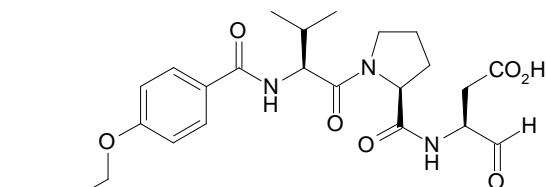
(5s)



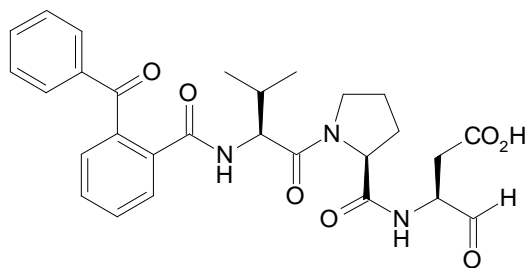
(5y)



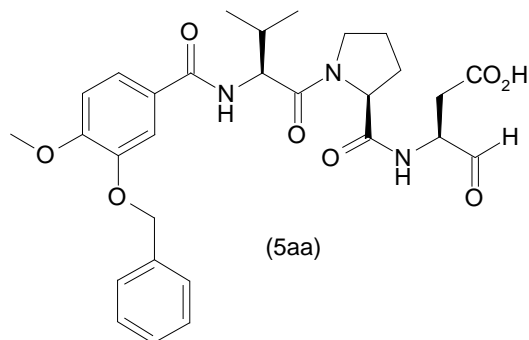
(5t)



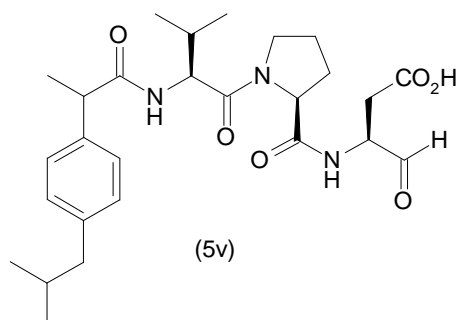
(5z)



(5u)



(5aa)

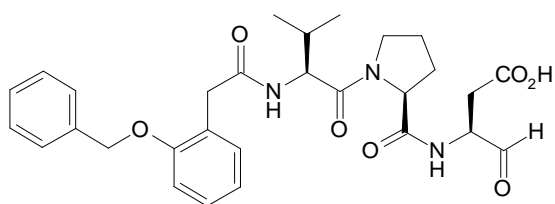


(5v)

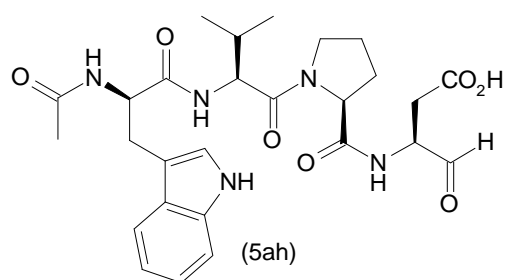
73

96113

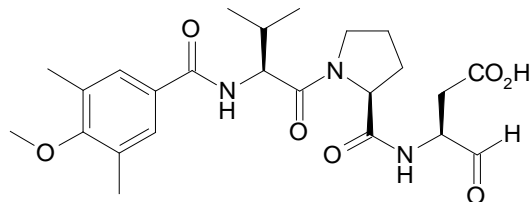
74



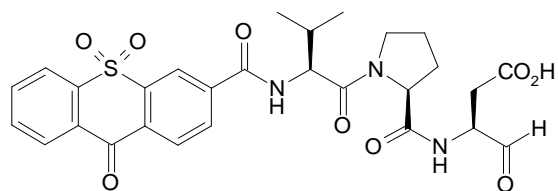
(5ab)



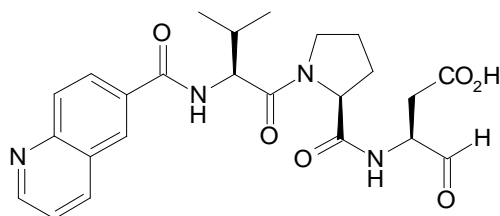
(5ah)



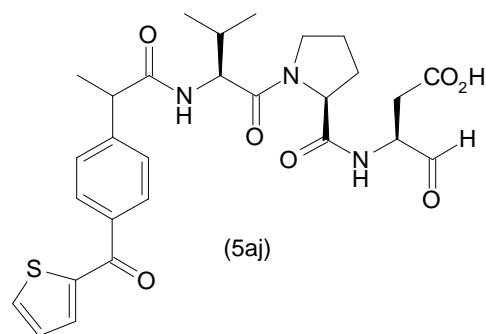
(5ac)



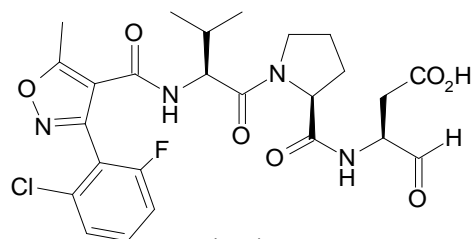
(5ai)



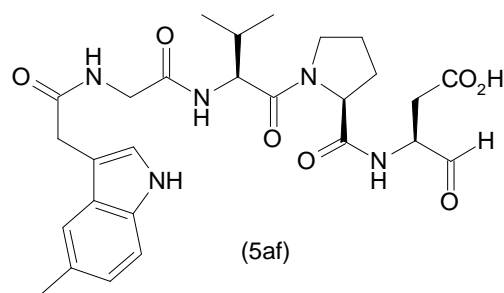
(5ad)



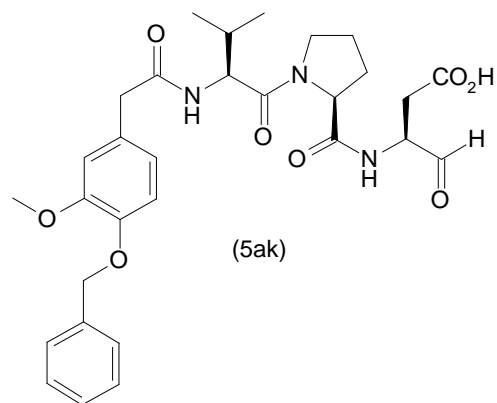
(5aj)



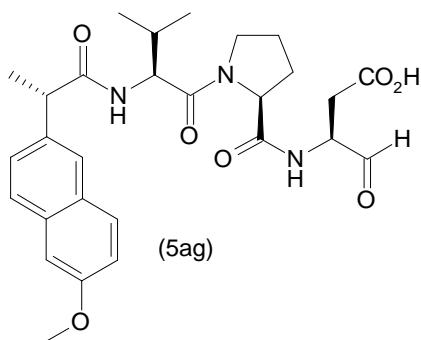
(5ae)



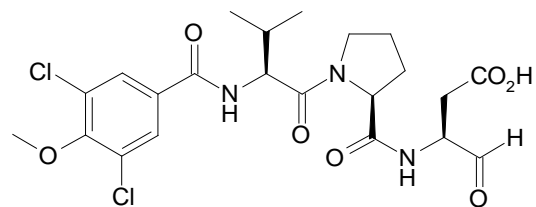
(5af)



(5ak)

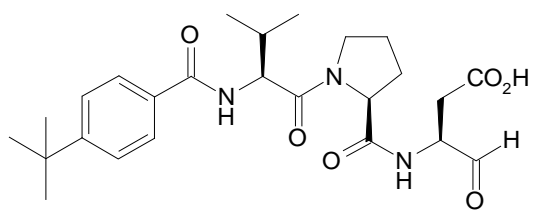


(5ag)



(5al)

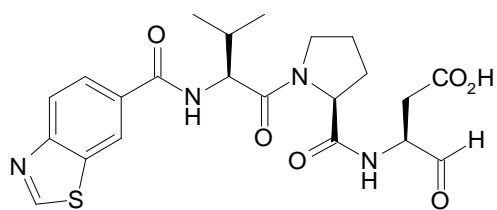
75



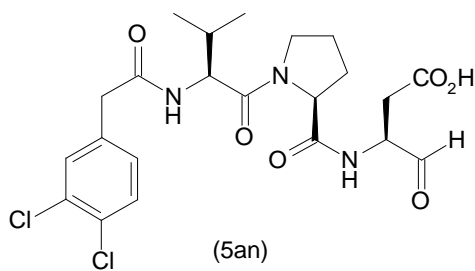
(5am)

96113

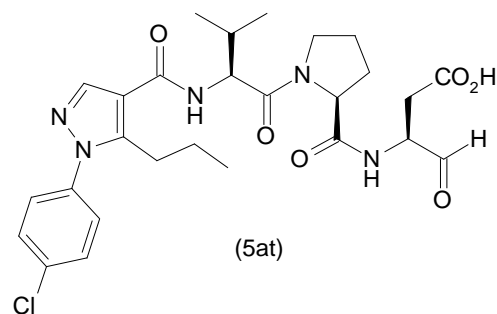
76



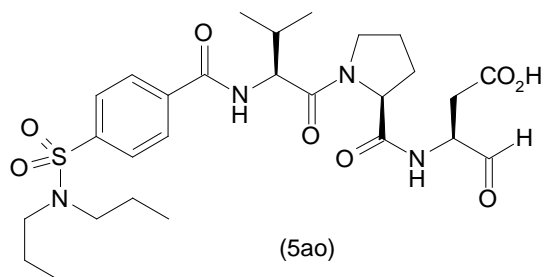
(5as)



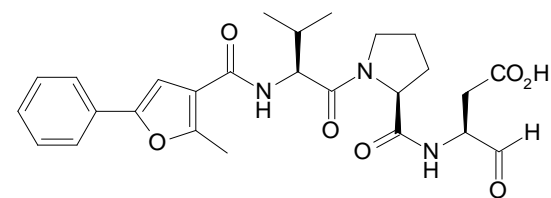
(5an)



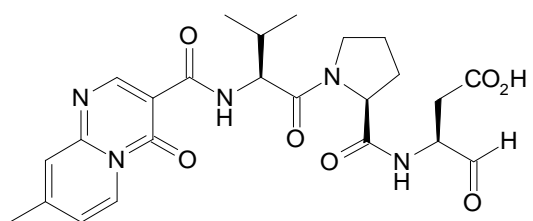
(5at)



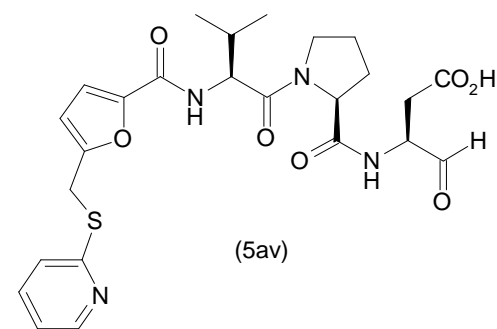
(5ao)



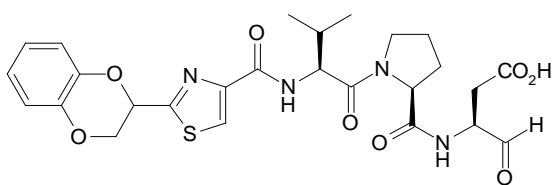
(5au)



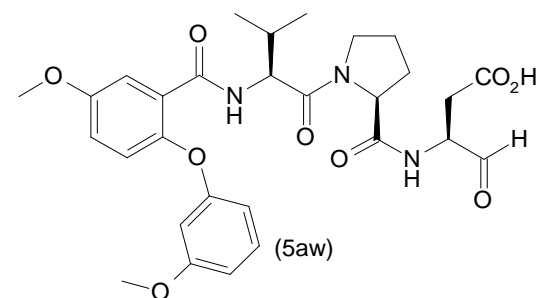
(5ap)



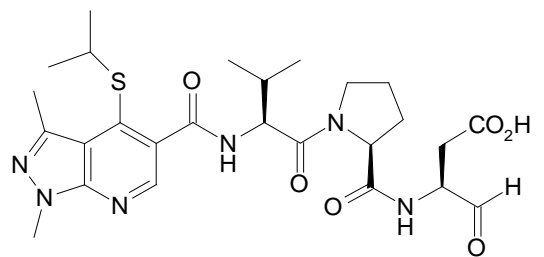
(5av)



(5aq)

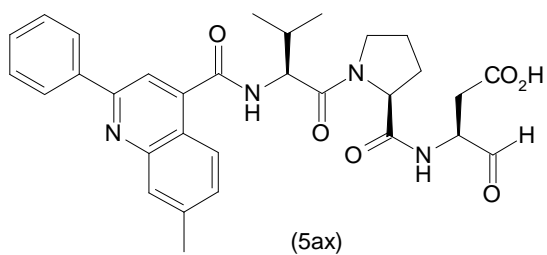


(5aw)



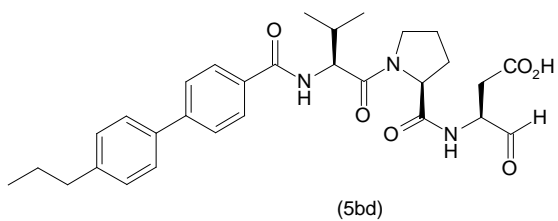
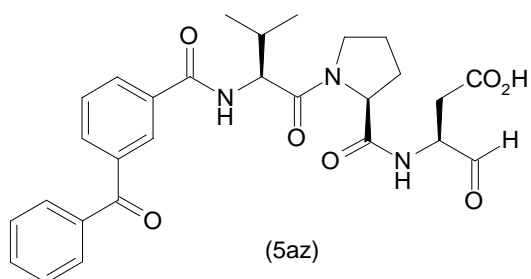
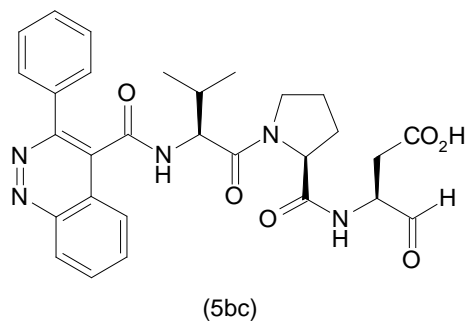
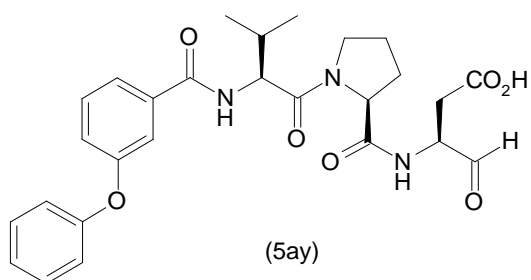
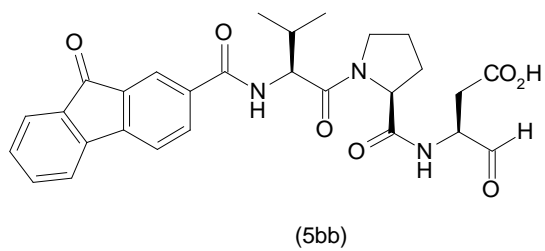
(5ar)

77



96113

78



Процедура одержання аналогів 7a-7at

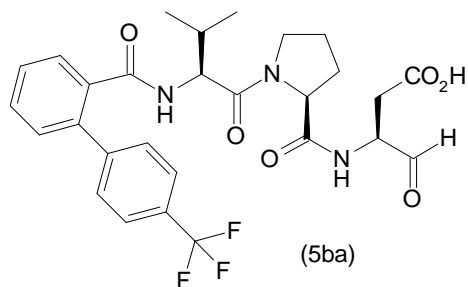
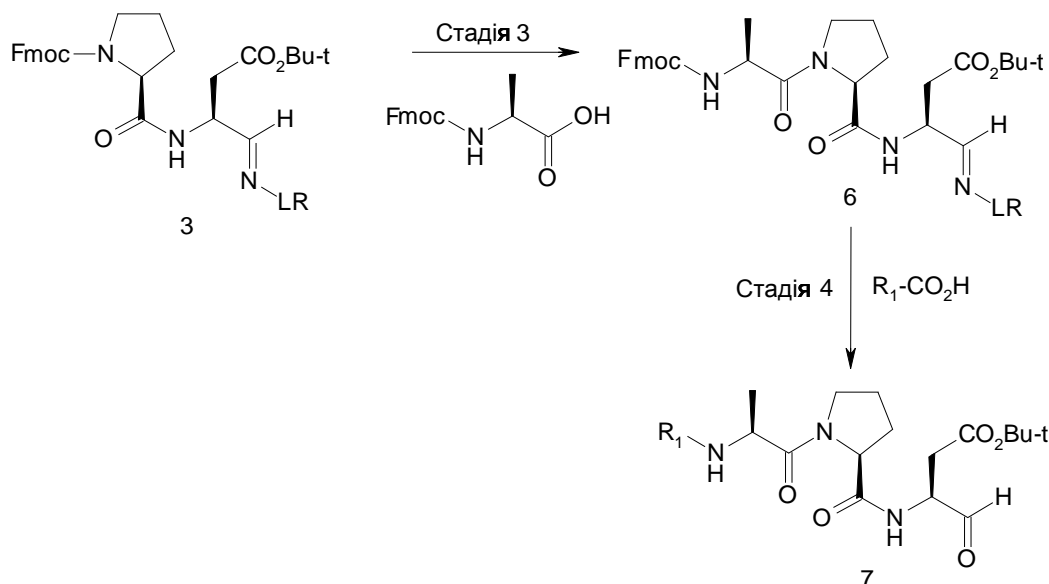


Схема II

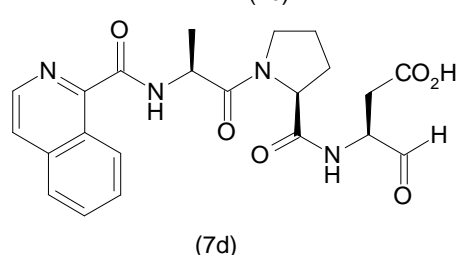
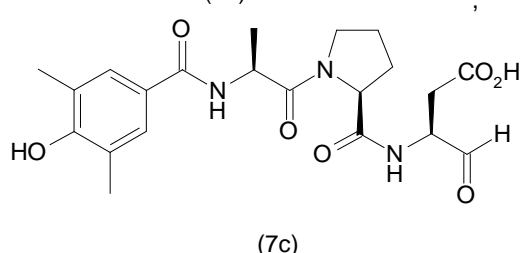
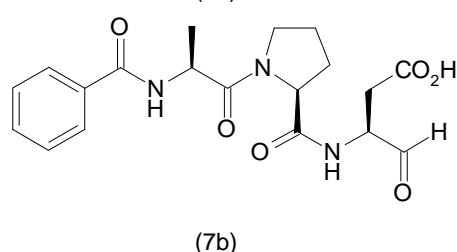
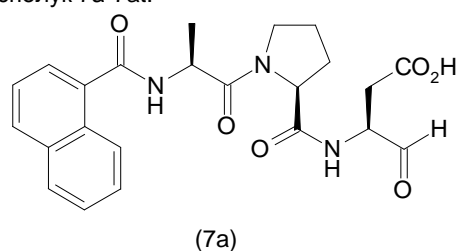


Аналоги 7a-7d одержували як описано вище в схемі I, заміщаючи тільки Fmoc-валін на Fmoc-аланін на стадії 3 (схема II).

Стадія 3: суспензію смоли 3 (3,5 г, 1,75 ммоль) у 20 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хв. Суспензію сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (2x30 мл), CH<sub>3</sub>OH (30 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 мл), CH<sub>3</sub>OH (30 мл) і NMP (2x30 мл). До суспензії смоли в 30 мл NMP додавали послідовно 1,44 г N-Fmoc-аланіну (4 екв., 7,0 ммоль), 2,4 мл DIEA (8 екв., 14,0 ммоль), 0,95 г HOBt (4 екв., 7,0 ммоль) і 2,66 г HBTU (4 екв., 7,0 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2x30 мл), CH<sub>3</sub>OH (30 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x30 мл), CH<sub>3</sub>OH (30 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x30 мл) і сушили під вакуумом для одержання смоли 6 (0,50 ммоль/г).

Стадія 4: до 0,125 ммоль порції смоли 6 добавляли 5 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суспензію обертати при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Одержану смолу промивали послідовно DMF (3x5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл) і NMP (3x5 мл). Потім додавали бажану карбоксильну кислоту (4 екв., 0,6 ммоль), за якою додавали 2,0 мл 0,25 М розчину HOBt у NMP, 0,35 мл DIEA (8 екв., 1,0 ммоль) і 2,0 мл 0,25 М розчину HBTU у NMP. Суміш обертати при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (3x5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x5 мл), CH<sub>3</sub>OH (5 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3x5 мл) і сушили під вакуумом. Потім до смоли додавали 5 мл порцію 95 % розчину TFA у воді. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і фільтрували. Фільтрат випарювали і осад розчиняли в ацетонітрилі-воді і очищували

за допомогою препаративної ВЕРХ для одержання сполук 7a-7d.

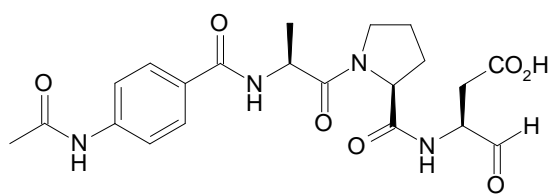




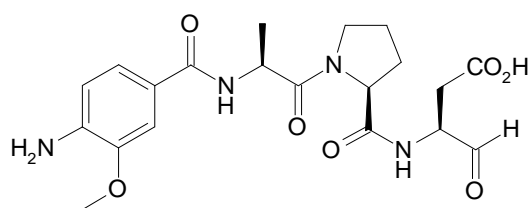
81

96113

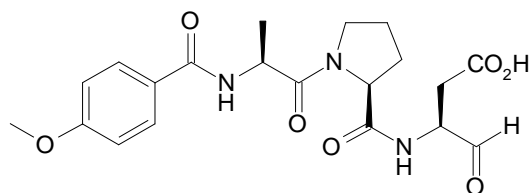
82



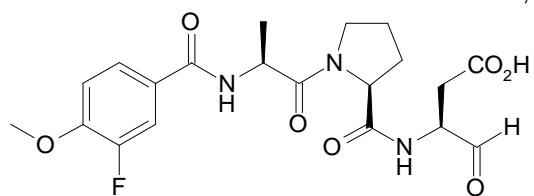
(7e)



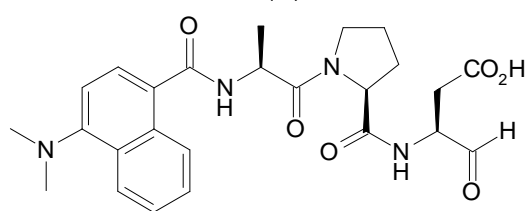
(7l)



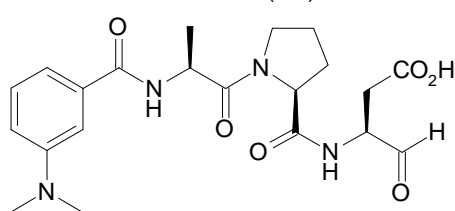
(7f)



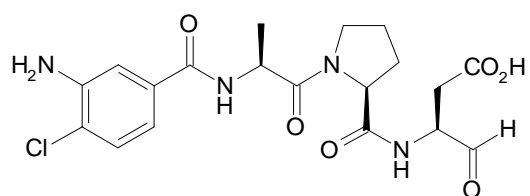
(7m)



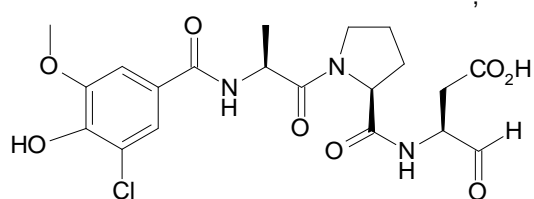
(7g)



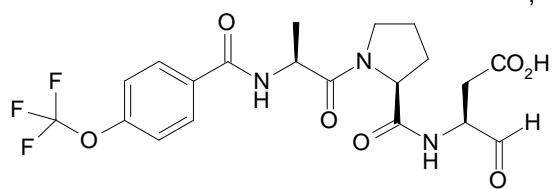
(7n)



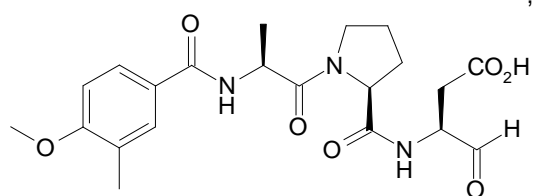
(7h)



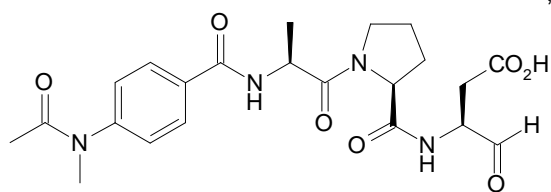
(7o)



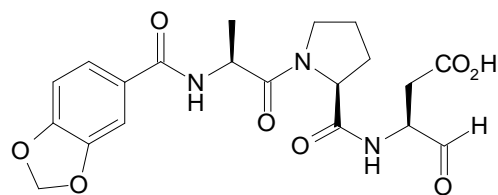
(7i)



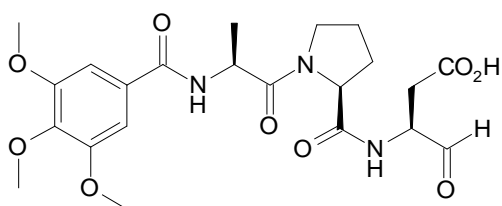
(7p)



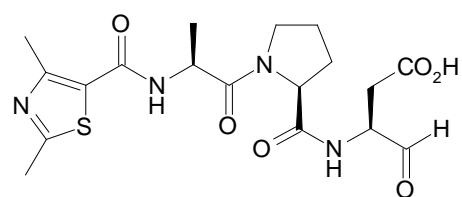
(7j)



(7q)

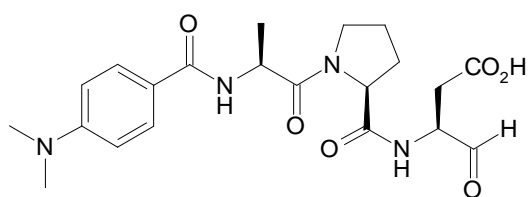


(7k)

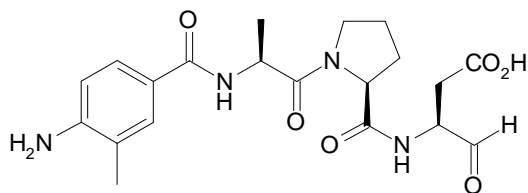


(7r)

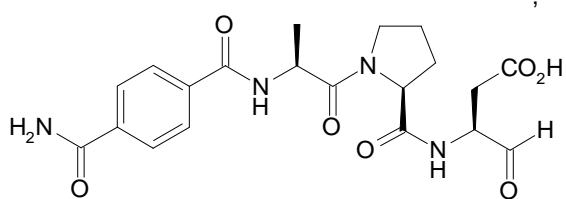
83



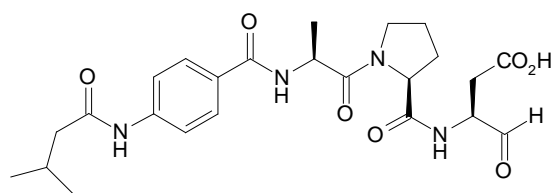
(7s)



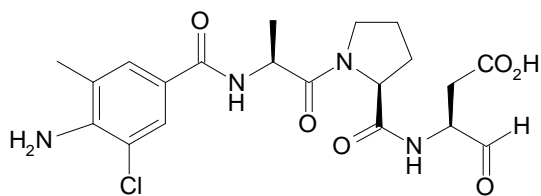
(7t)



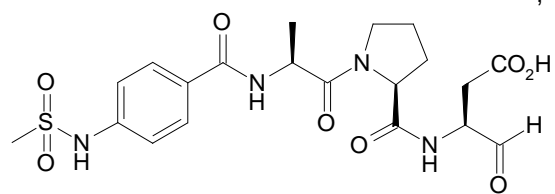
(7u)



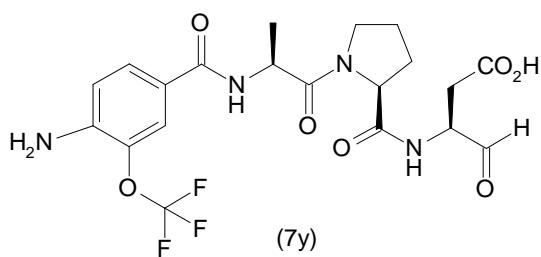
(7v)



(7w)



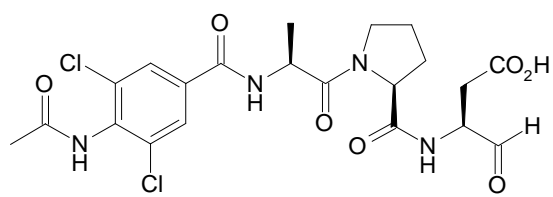
(7x)



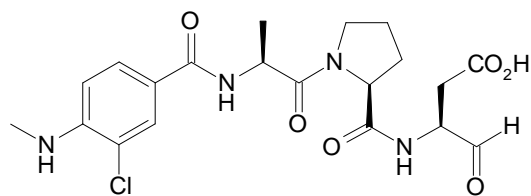
(7y)

96113

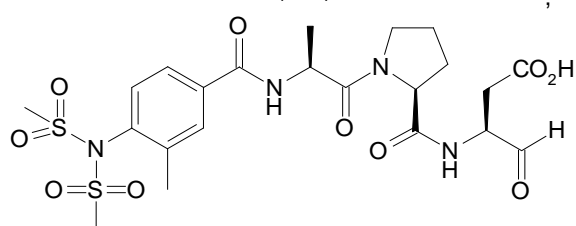
84



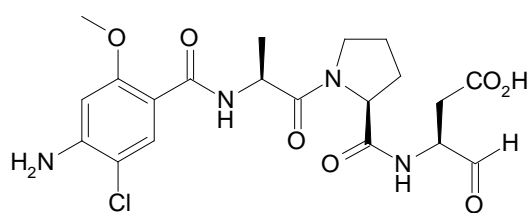
(7z)



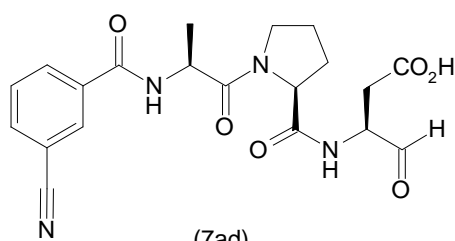
(7aa)



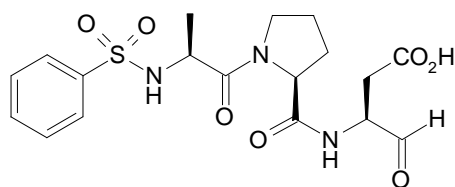
(7ab)



(7ac)

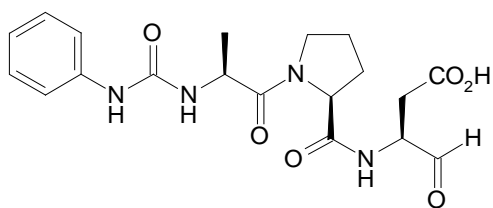


(7ad)

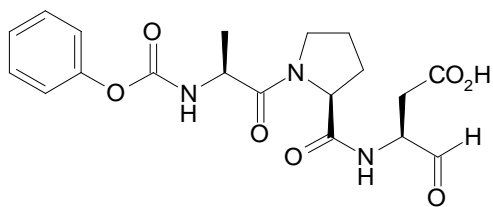


(7ae)

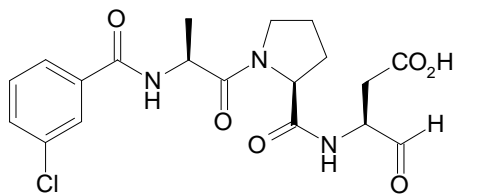
85



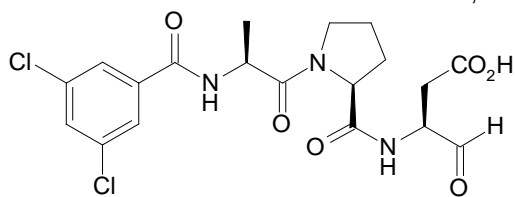
(7af)



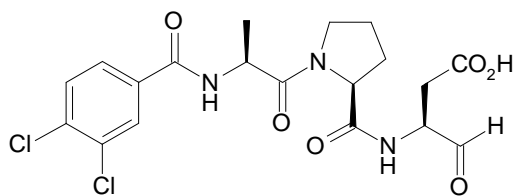
(7ag)



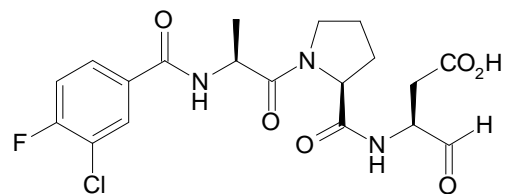
(7ah)



(7ai)



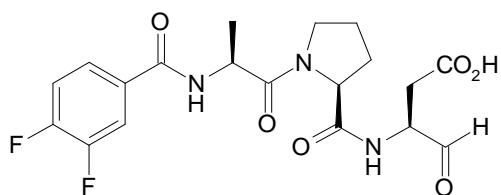
(7aj)



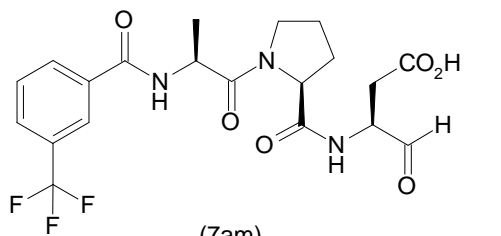
(7ak)

96113

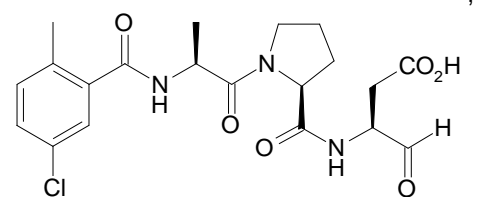
86



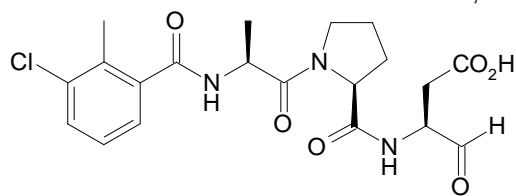
(7al)



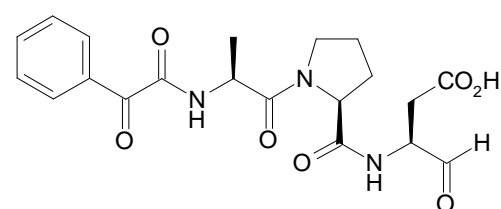
(7am)



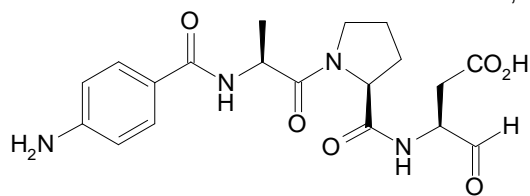
(7an)



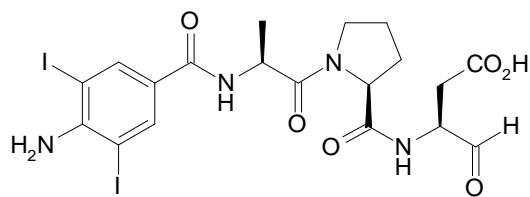
(7ao)



(7ap)



(7aq)



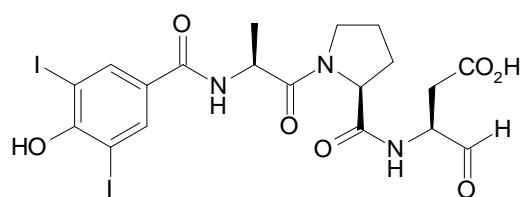
(7ar)

87

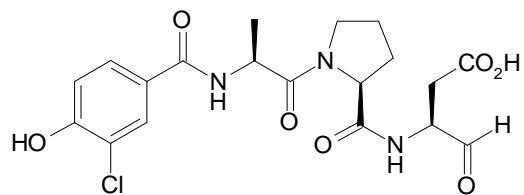
96113

88

Процедура виготовлення аналогів 9a-9g

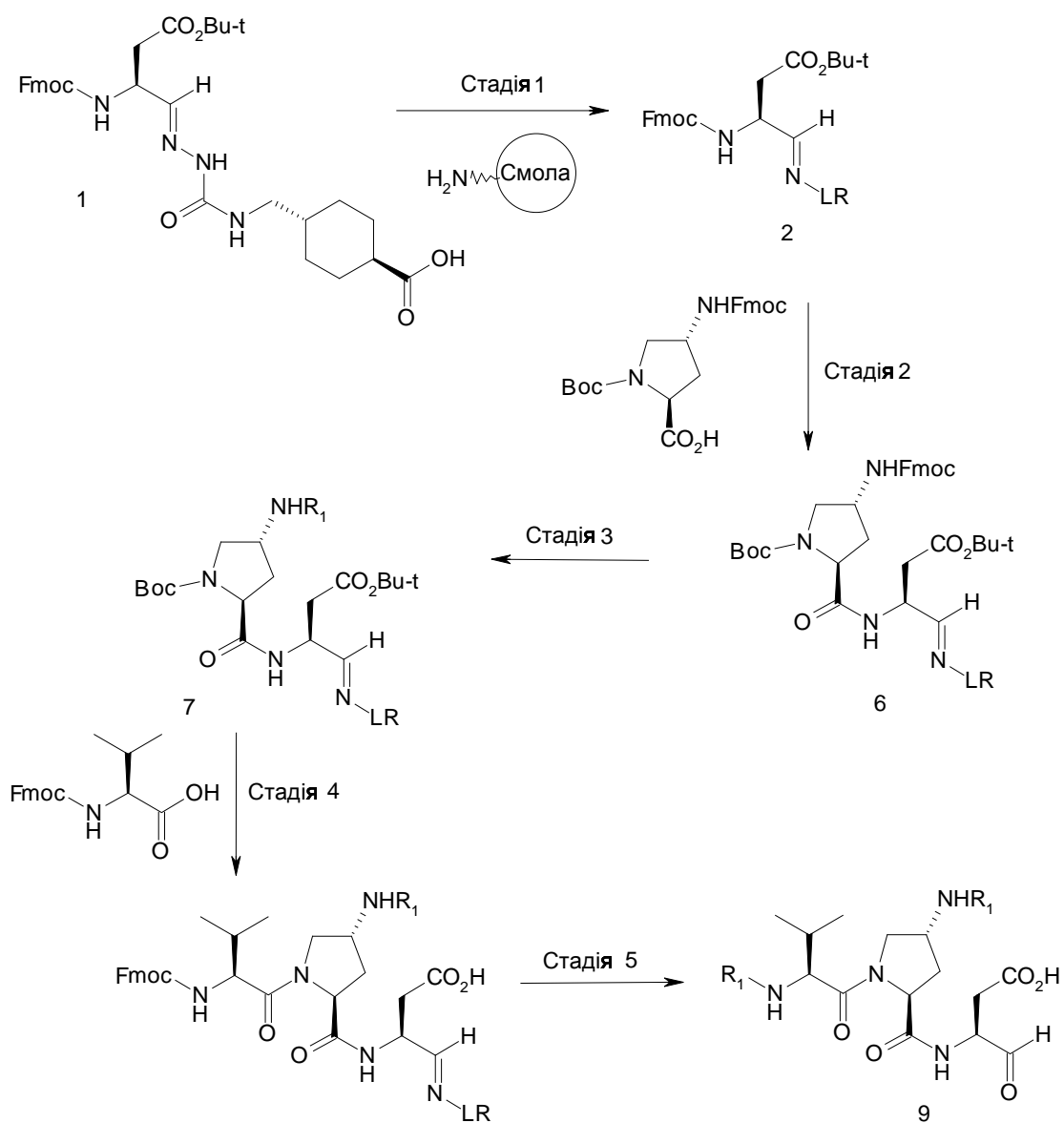


(7as)



(7at)

Схема III



Стадія 1: порцію 10,0 г (завантаження 0,75 ммоль/г, 7,5 ммоль) смоли AgroPore-амінометил (каталожний номер 800047) промивали DMF (3×40 мл), 10 % DIEA/DMF (3×40 мл) і NMP (3×40 мл). До зазначеної вище смоли додавали послідовно сполуку 1 (0,87 екв., 3,88 г, 6,55 ммоль), HBTU (1,14 екв., 3,13 г, 8,25 ммоль), HOBt (1,14 екв., 1,26 г, 8,25 ммоль) і NMP (40 мл). Реагенти потім змішували за допомогою пропускання азоту через дно колби протягом двох хвилин при кімнатній температурі. Додавали N,N-діізопропілетиламін (3,33 екв., 4,35 мл, 25 ммоль) і отриману суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрували, потім промивали послідовно NMP (3×40 мл) і DMF (3×40 мл). Смолу потім обробляли 50 мл 20 % розчину оцтового ангідриду в DMF протягом 38 хвилин при кімнатній температурі. Суміш фільтрували і послідовно промивали NMP (3×40 мл), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл), 1:1 CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×40 мл) і CH<sub>3</sub>OH (3×40 мл). Після висушування під вакуумом одержували 13,76 г смоли 2 (завантаження 0,35 ммоль/г).

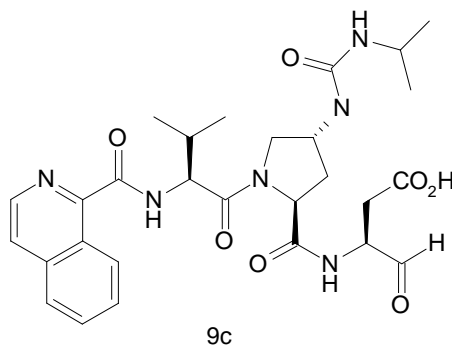
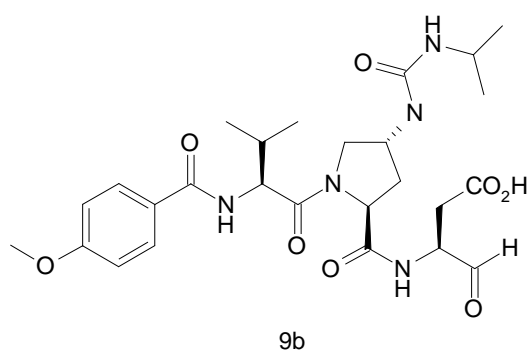
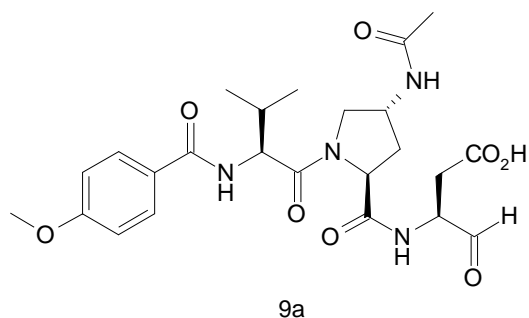
Стадія 2: у кожну з семи реакційних посудин навантажували 181 мг смоли 2 (0,48 ммоль/г, 0,063 ммоль), потім промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×1 мл) і NMP (3×1 мл). Потім кожну посудину обробляли 1 мл 25 % розчину піперидину в DMF і перемішували (вортекс) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Цю процедуру повторювали тричі. Кожну посудину потім промивали три рази NMP (3×1 мл). Посудини потім обробляли 500 мкл розчину 0,4 М (2S,4R)-Fmoc-4-аміно-1-Вос-піролідін-2-карбоною кислотою/0,4 М HOBt/NMP, 500 мкл розчину 0,4 М HBTU/NMP і 250 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP і перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після перемішування посудини сушили і процедуру повторювали.

Стадія 3: отриману смолу промивали NMP (3×1 мл) і потім обробляли 1 мл 25 % розчину піперидину в DMF і перемішували (вортекс) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Отриману смолу промивали NMP (3×1 мл), потім обробляли або оцтовим ангідридом, або ізопропілізоціанатом, або хлористим метансульфонілом, або метилхлорформатом. У випадку оцтового ангідриду: додавали 300 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP і 1 мл розчину 0,5 М оцтового ангідриду/0,125 М DIEA/0,015 М HOBt у NMP. У випадку ізопропілізоціанату: додавали 300 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP і 1 мл розчину 1 М ізопропілізоціанату в NMP. У випадку хлористого метансульфонілу: додавали 600 мкл розчину 1 М піридину в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і 600 мкл 1 М розчину хлористого метансульфонілу в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. У випадку метилхлорформату: додавали 500 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP і 1 мл розчину 0,7 М метилхлорформату в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Отримані суспензії перемішували протягом 6 годин при кімнатній температурі, розчинник випарювали і процедуру приєднання повторювали.

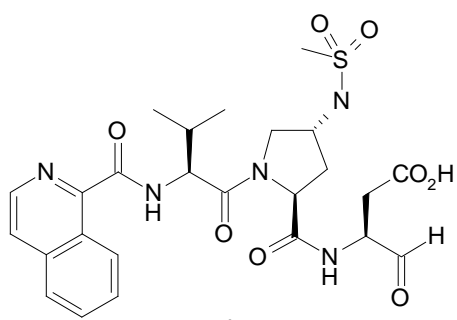
Стадія 4: отриману смолу промивали NMP (3×1 мл), потім обробляли сумішшю 1:1 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Отриману смолу потім промивали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×1 мл) і NMP (3×1 мл). Смолу потім обробляли 500 мкл розчину 0,4 М Fmoc-валін-карбоною кис-

лоти/0,4 М HOBt/NMP, 500 мкл розчину 0,4 М HBTU/NMP і 250 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP і перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Після перемішування посудини висушували і процедуру приєднання повторювали.

Стадія 5: отриману смолу промивали NMP (3×1 мл), потім обробляли 1 мл 25 % розчину піперидину в DMF і перемішували (вортекс) при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Цю процедуру повторювали тричі. Отриману смолу промивали NMP (3×1 мл), потім обробляли 500 мкл розчину 0,4 М 1-ізохінолінкарбоною кислотою/0,4 М HOBt/NMP чи 500 мкл розчину 0,4 М параганусової кислоти/0,4 М HOBt/NMP. Отримані суміші обробляли 500 мкл розчину 0,4 М HBTU/NMP і 250 мкл розчину 1,6 М DIEA/NMP, потім перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі, розчинник упарювали і процедуру повторювали. Отриману смолу обробляли 1,5 мл 95 % розчину TFA у воді і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години, потім фільтрували. Фільтрат упарювали і залишок переносили в суміш 2:1:2 DMF/ацетонітрил/вода й очищали препаративною ВЕРХ для одержання сполук 9a-9g.



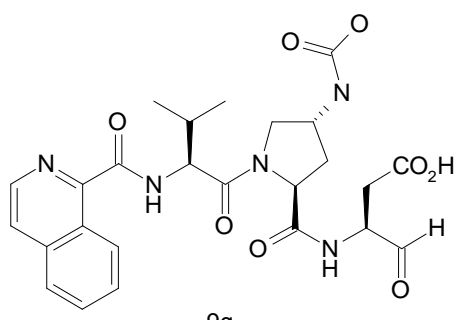
91



9d

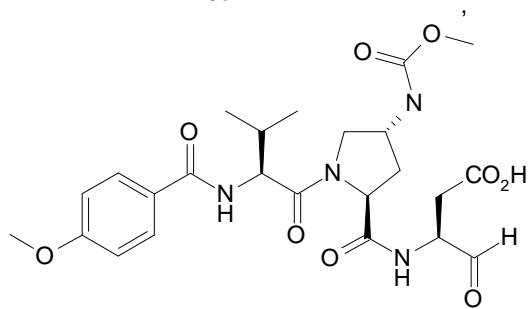
96113

92

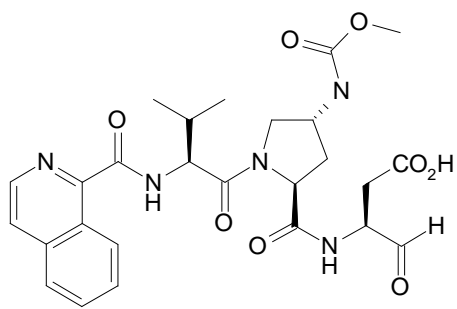


9g

Процедура синтезу аналогів 15-18

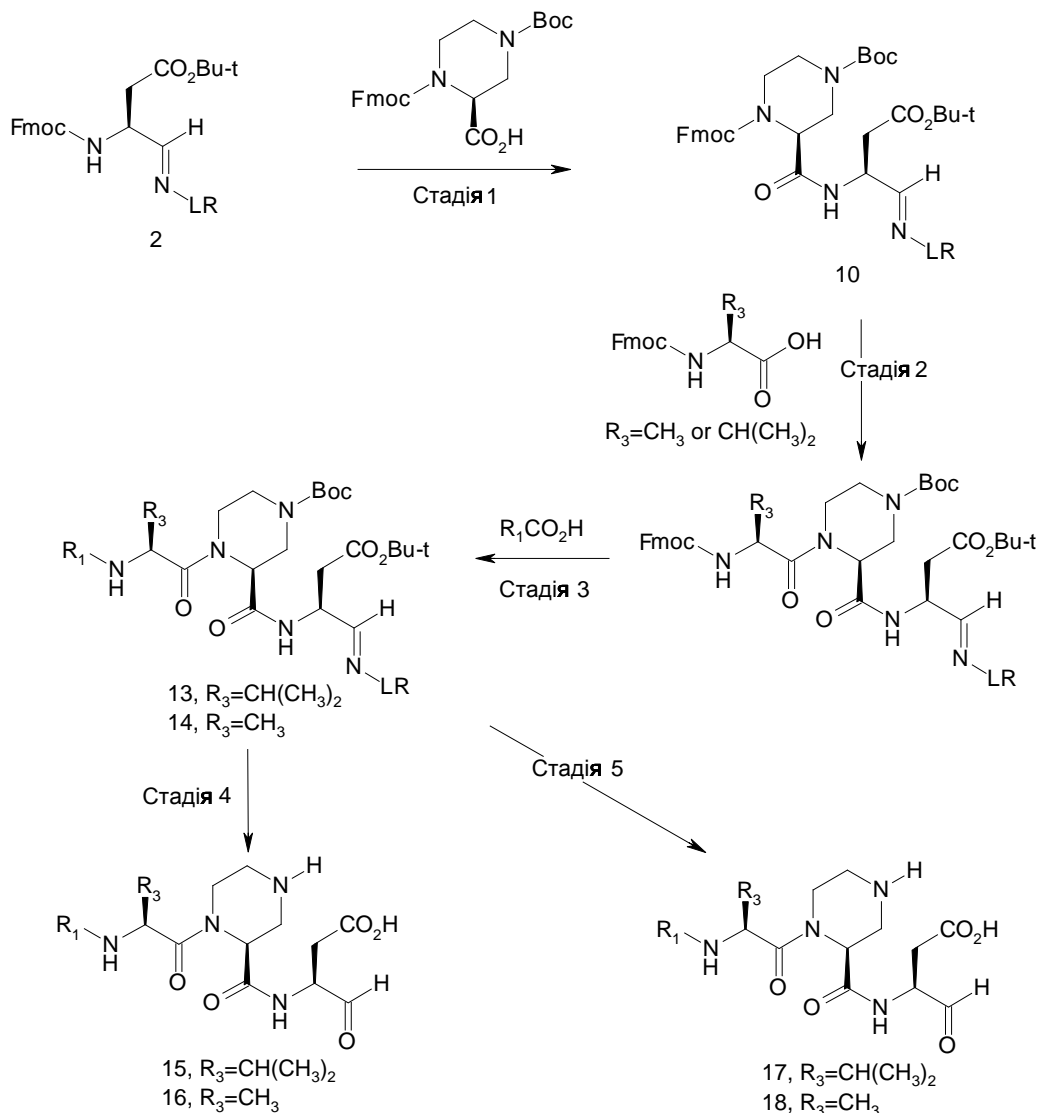


9e



9f

Схема IV



Одержання аналогів 15 і 16 (схема IV):

Синтез 1-(9H-фтор-9-ілметил)ефіру 4-трет-бутилового ефіру 2-(S)-піперазин-1,2,4-трикарбонової кислоти.

До розчину 2-(S)-піперазинкарбонової кислоти (Lonza) (3 г, 15 моль) у 1:1  $\text{H}_2\text{O}$ :діоксан (30 мл) додавали розчин  $(\text{Boc})_2\text{O}$  у діоксані (3,3 г, 15 моль, у 5 мл діоксану), при підтриманні pH 11 за допомогою 1 н NaOH. pH підтримували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Розчин доводили до pH 9,5 1 н HCl, охолоджували до 0 °C і обробляли Fmoc-Cl (3,87 г, 15 моль). pH підтримували в межах 9,5 протягом 1 години і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Отриману суспензію фільтрували і фільтрат обробляли 1 н  $\text{KHSO}_4$  до pH 2, потім екстрагували етилацетатом (2x75 мл). Органічний шар сушили насиченим сольовим розчином і  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували і концентрували для одержання безбарвного масла. Масло розчиняли в етилацетаті і додавали до гексану для одержання 3,5 г (вихід 51 %) білої тве-

рдої речовини після виділення.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  1,55 (с, 9H), 2,80-3,5 (м, 3H), 3,8-4,9 (м, 5H), 5,7 (розш., 1H), 7,3 (м, 2H), 7,3-7,9 м.ч. (м, 8H). PX/MC (ES $^-$ ): m/e 451,3 (M-H).

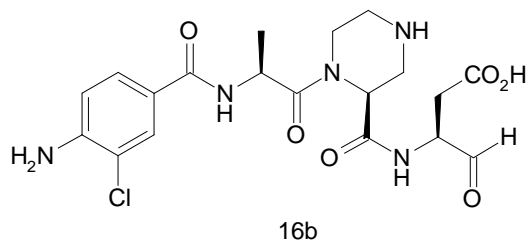
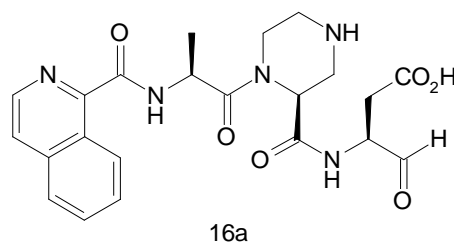
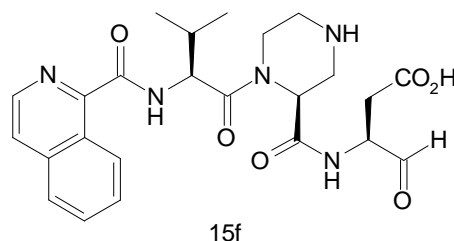
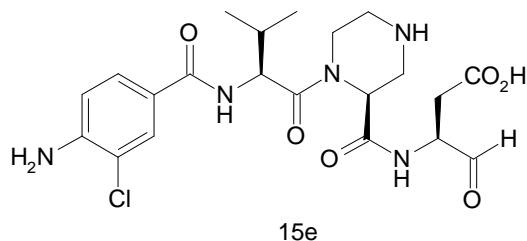
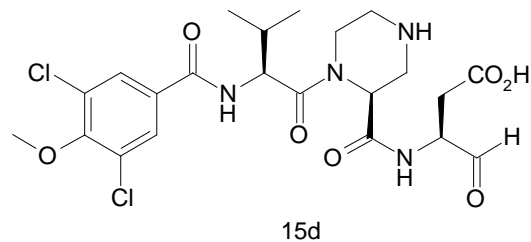
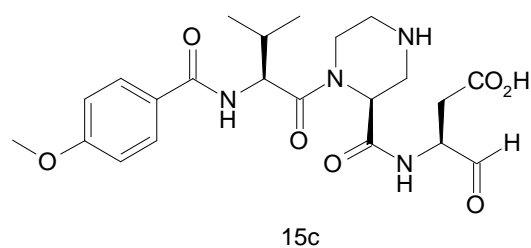
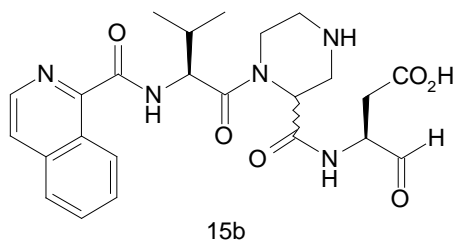
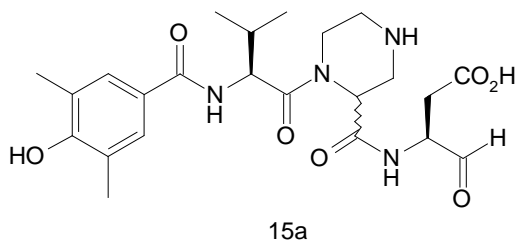
Стадія 1: до 5 г смоли 2 (0,375 ммоль/г, 1,82 ммоль) додавали 25 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суспензію перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл) і NMP (50 мл). До суспензії смоли в 25 мл NMP додавали послідовно 3,5 г N-Fmoc-піперазинкарбонової кислоти (4 екв., 7,48 ммоль), 1,0 мл DIEA (8 екв., 14,96 ммоль), 1,01 г HOBt (4 екв., 7,48 ммоль) і 2,83 г HBTU (4 екв., 7,48 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу потім промивали послідовно DMF (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл), 1:1 DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50

мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (1x50 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 мл) і швидко сушили під вакуумом для одержання смоли 10.

Стадія 2: до 5 г смоли 10 (завантаження 0,335 ммоль/г, 1,675 ммоль) додавали 25 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суспензію перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смоли потім промивали послідовно DMF (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл) і NMP (2x50 мл). До суспензії смоли в 25 мл NMP додавали послідовно 2,08 г N-Фмос-валіну чи N-Фмос-аланіну (4 екв., 6,7 ммоль), 1,17 мл DIEA (4 екв., 6,7 ммоль), 0,905 г HOBt (4 екв., 6,7 ммоль) і 1,38 г HBTU (4 екв., 3,66 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смоли потім промивали послідовно DMF (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл), 1:1 DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x50 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (50 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x50 мл) і сушили під вакуумом для одержання смоли 11 чи 12, відповідно (0,35 ммоль/г, 5 г).

Стадія 3: до порції 1,5 г (0,165 ммоль) смоли 11 чи 12 додавали 2 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суспензію перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Отриману смоли промивали послідовно DMF (3x15 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 мл) і NMP (3x15 мл). Потім додавали бажану карбонову кислоту (4 екв., 0,66 ммоль), потім 0,25 г HOBt (0,66 ммоль), 0,12 мл DIEA (4 екв., 0,66 ммоль) і 0,89 г (0,66 ммоль) HBTU у NMP. Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смоли промивали послідовно DMF (2x15 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 мл), 1:1 DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x15 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (15 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x15 мл) і сушили під вакуумом для одержання смоли 13 чи 14.

Стадія 4: до смоли потім додавали 2 мл порцію 95 % розчину TFA у воді. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години і фільтрували. Фільтрат упарювали і залишок переносили в ацетонітрил-воду й очищали препаративною ВЕРХ для одержання сполук 15 і 16.



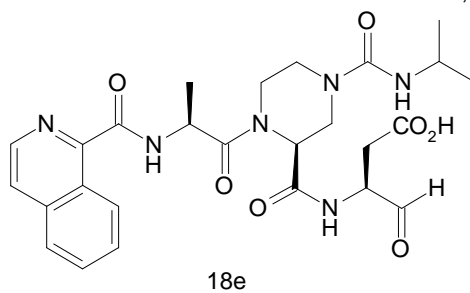
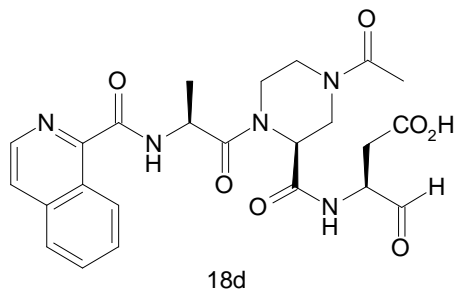
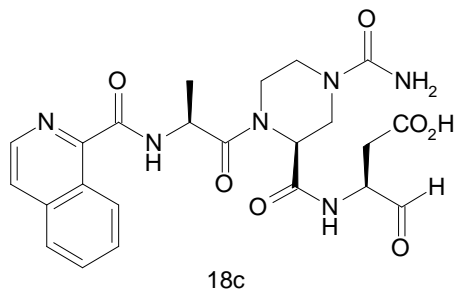
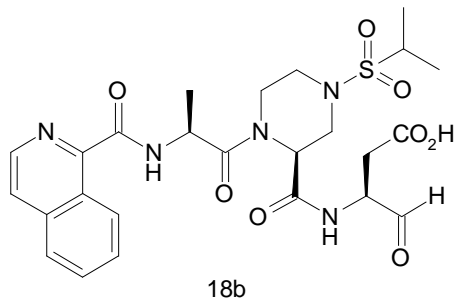
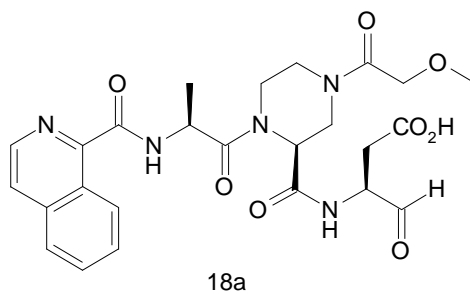
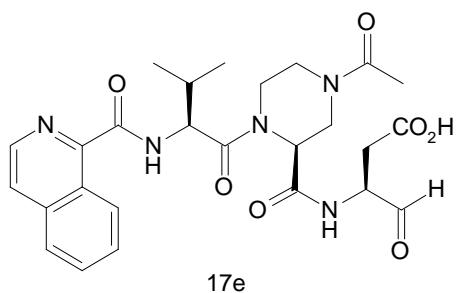
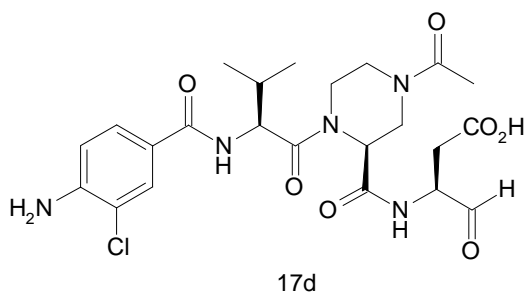
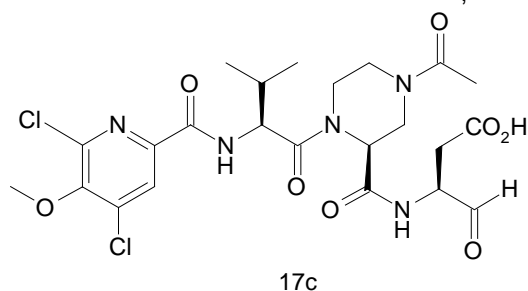
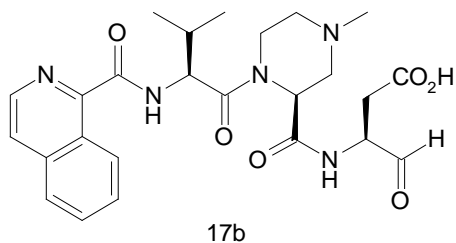
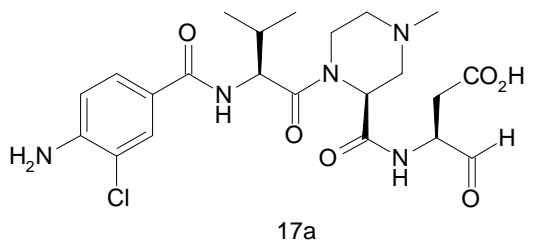
Процедура синтезу аналогів 17 і 18 (дивися схему IV)

Стадія 5: смоли 13 і 14 обробляли 2 мл 25 % TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  протягом 30 хвилин і промивали DMF (2x5 мл), 10 % DIEA/ $\text{CH}_3\text{OH}$  (2x5 мл), DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2x5 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (5 мл) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x5 мл) і сушили протягом 5 хвилин. Отриману смоли промивали NMP (3x1 мл), потім обробляли оцтовим ангідридом чи метоксіоцтовою кислотою, чи 2-



пропансульфонілхлоридом, чи ізопропілізоціанатом, чи хлористим метансульфонілом, чи метилхлорформатом відповідно до процедури, застосовуваної для одержання аналогів 9 (схема III). Сполуки 17 і 18 одержували як описано на стадії 4 для сполук 15 і 16.

Сполуки 17a і 17b одержували відновлювальним амінуванням, застосовуючи  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  і  $\text{HCHO}$  (38 % у воді, 0,2 мл) і  $\text{CH}_3\text{COOH}$  (0,02 мл) перед стадією 4, і сполуку 18e одержували обробкою фосгеном, потім аміаком перед стадією 4.



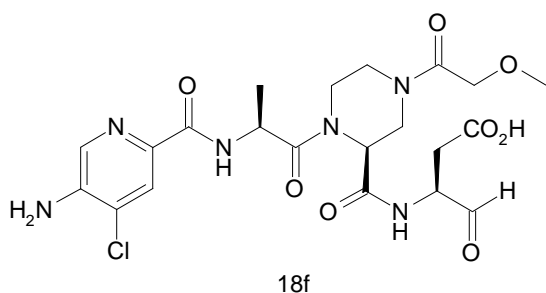
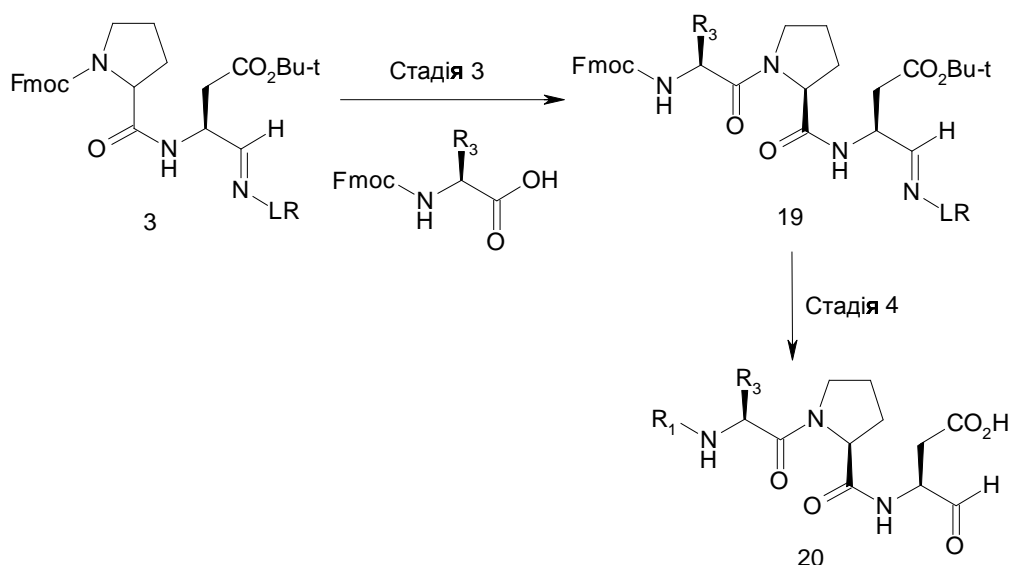


Схема V



Одержання 3-({1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-3-метилсульфонілпропіоніл]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (20i).

Суспензію 0,132 ммоль смоли 3 у 4 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і суміш сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 4 мл NMP додавали послідовно 189 мг N-Fmoc-метилцистеїну (4 екв., 0,528 ммоль), 0,185 мл DIEA (8 екв., 1,056 ммоль), 71 мг HOBt (4 екв., 0,528 ммоль) і 200 мг HBTU (4 екв., 0,528 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу потім промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом.

Суспензію 100 мг цієї смоли в 2 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 2 мл NMP додавали послідовно 38 мг 4-аміно-3-хлорбензойну кислоту (4 екв., 0,2 ммоль), 0,140 мл

Процедура одержання аналогів 20

Сполуки 20a-20t одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 5 (схема I), замінюючи тільки Fmoc-валін на придатну Fmoc-амінокислоту на стадії 3 (схема V).

DIEA (8 екв., 0,4 ммоль), 27 мг HOBt (4 екв., 0,2 ммоль) і 76 мг HBTU (4 екв., 0,4 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу потім промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом. Смолу потім обробляли 2 мл TFA у воді протягом 1 години. Суспензію фільтрували, фільтрат концентрували під вакуумом і очищали препаративною ВЕРХ для одержання зазначеної сполуки (20i).

Одержання 3-({1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксибензоїламіно)-4-метансульфонілбутирил]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (20p).

Сполуку 20p одержували відповідно до процедури, застосовуваної для одержання 20i, застосовуючи Fmoc-метіонін як перший компонент, приєднаний до смоли 3, і 3,5-дихлор-4-гідроксибензойну кислоту як другий компонент.

Одержання 3-({1-[2-({ізохінолін-1-карбоніл}аміно)-3-метансульфонілпропіоніл]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (20r).

N-Fmoc-метилцистеїн окисляли до відповідного сульфону, застосовуючи метод Trost B. M. and Curran D. P., Tetrahedron Lett. 22, pp. 1287-190 (1981). До розчину 0,714 г (2 ммоль) N-Fmoc-метилцистеїну в 24 мл 1:1 розчину CH<sub>3</sub>OH-вода, що перемішується при 0 °C, додавали 3,68 г (3

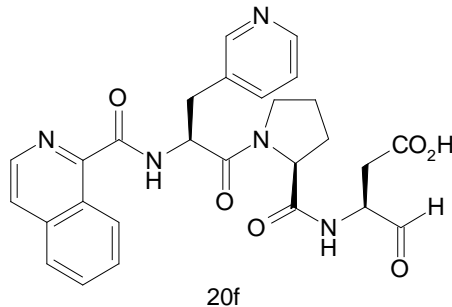
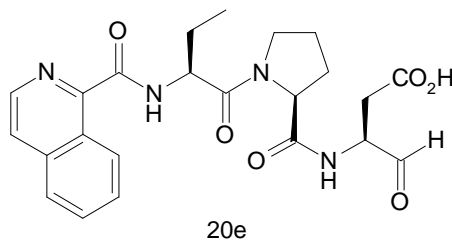
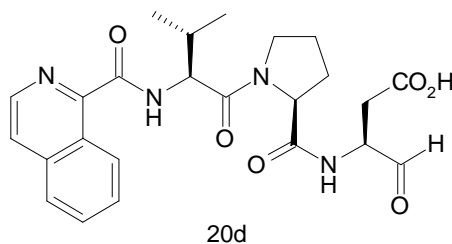
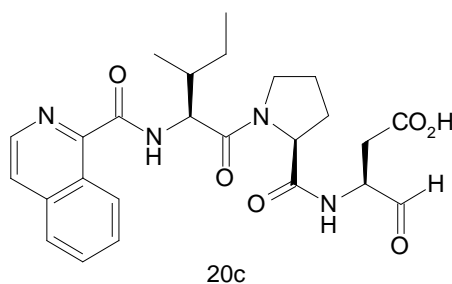
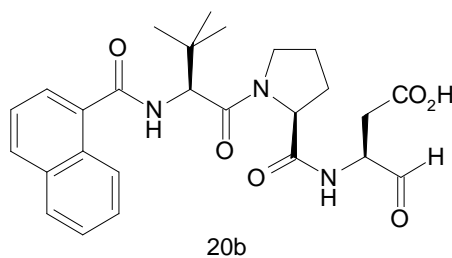
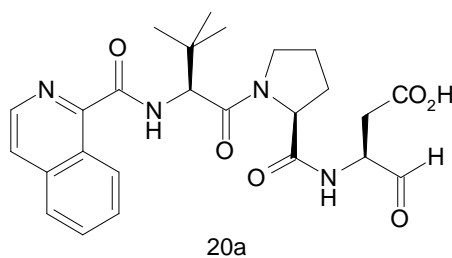
екв., 6 ммоль) Oxone™. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, розводили водою, підкисляли до pH 2, застосовуючи 6 н HCl, і екстрагували трьома 100 мл порціями етилацетату. Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом для одержання 0,700 г (вихід 89 %) сульфону. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 2,97 (с, 3H), 3,49-3,59 (м, 2H), 4,25 (м, 1H), 4,30-4,38 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,42 (т, 2H), 7,70-8,00 (м, 4H); точна маса, розрахована для C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S, дорівнює m/e 389,09, знайдено m/e 390,2.

Суспензію 0,250 ммоль смоли 3 у 10 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і суміш сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 6 мл NMP додавали послідовно 200 мг сульфону N-Fmoc-метилцистеїну (4 екв., 0,50 ммоль), 0,175 мл DIEA (8 екв., 1,00 ммоль), 70 мг HOBt (4 екв., 0,50 ммоль) і 188 мг HBTU (4 екв., 0,50 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом.

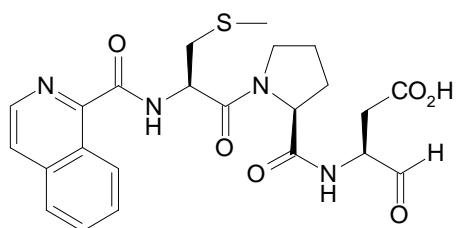
Суспензію 150 мг цієї смоли в 4 мл 20 % розчину піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і суміш сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 3 мл NMP додавали послідовно 52 мг 1-ізохінолінкарбонової кислоти (4 екв., 0,3 ммоль), 0,104 мл DIEA (8 екв., 0,6 ммоль), 37 мг HOBt (4 екв., 0,3 ммоль) і 104 мг HBTU (4 екв., 0,3 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом. Смолу потім обробляли 2 мл 95 % TFA у воді протягом 1 години. Суспензію фільтрували, фільтрат концентрували під вакуумом і очищали препаративною ВЕРХ для одержання зазначеної в заголовку сполуки (20r).

Одержання 3-({1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксибензоїламіно)-3-метансульфонілпропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (20s).

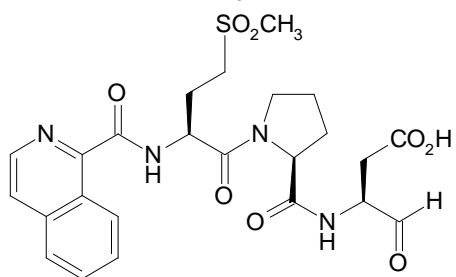
Сполуки 20s одержували відповідно до процедури, застосовуваної для одержання 20i, застосовуючи 3,5-дихлор-4-гідроксибензойну кислоту замість 1-ізохінолінкарбонової кислоти.



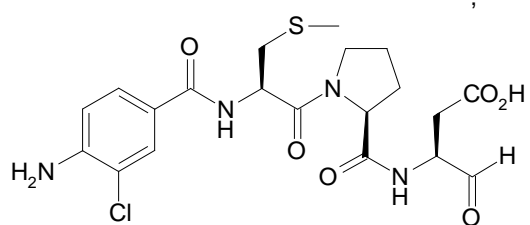
103



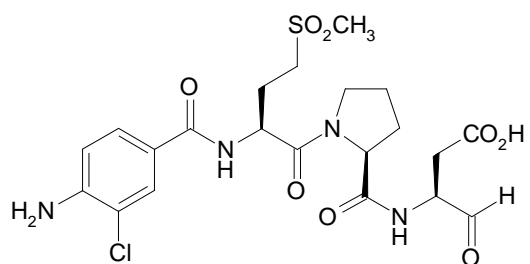
20g



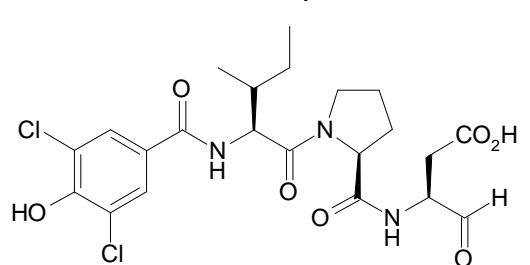
20h



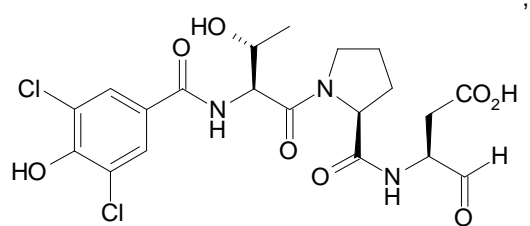
20i



20j



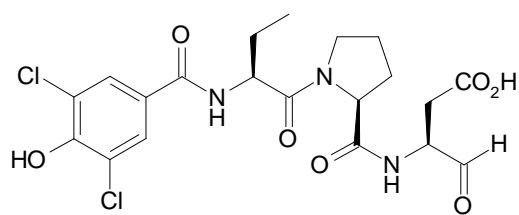
20k



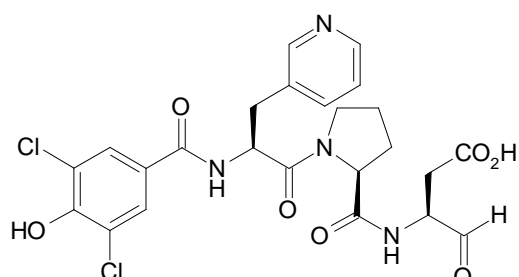
20l

96113

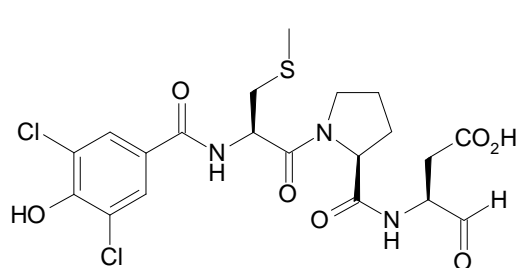
104



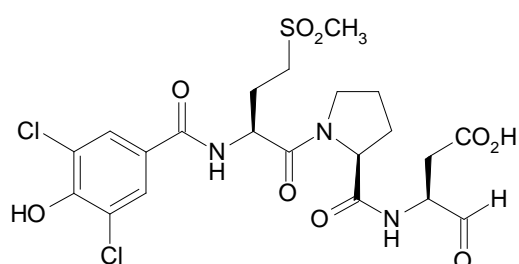
20m



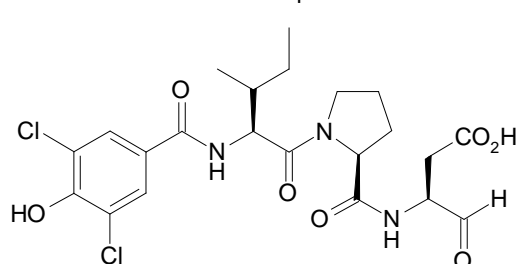
20n



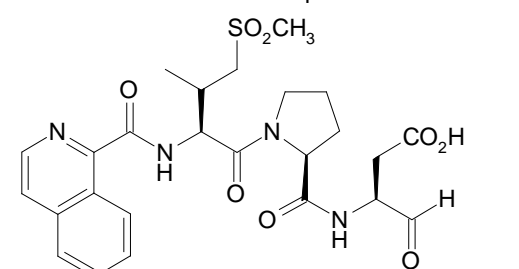
20o



20p

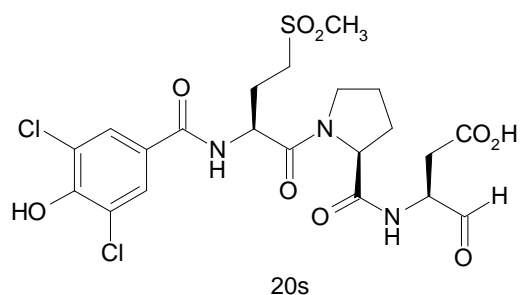


20q



20r

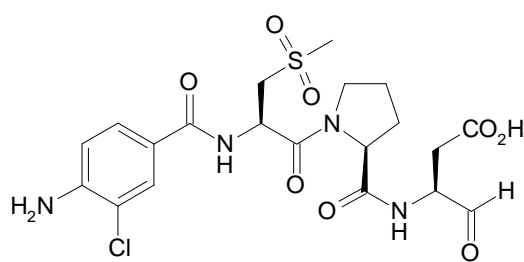
105



20s

96113

106

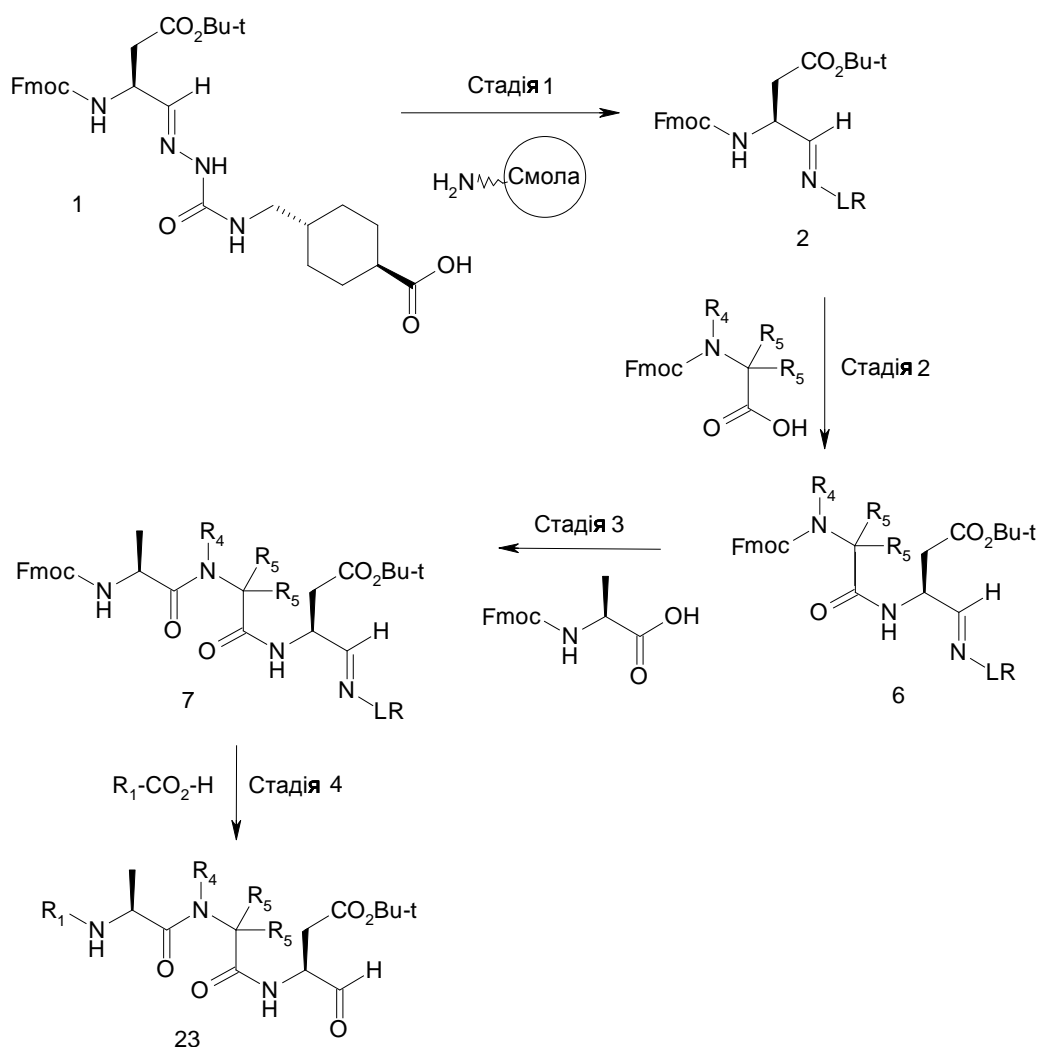


20t

Процедура одержання аналогів 23

Сполуки 23а-23і одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 7 (схема II), замінюючи тільки Fmoc-пролін на придатну Fmoc-амінокислоту (схема VI).

Схема VI



Одержання 3-((2-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)пропіоніл]-4-метил-3,4-дигідро-2Н-піразол-3-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляної кислоти (23g).

Сполуки 23g одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 7, замінюючи тільки Fmoc-пролін на 1-(9Н-фтор-9-илметил)овий ефір

4-метил-4,5-дигідропіразол-1,5-дикарбонової кислоти (схема II) на стадії 2.

Одержання 1-(9Н-фтор-9-илметил)ового ефіру 4-метил-4,5-дигідропіразол-1,5-дикарбонової кислоти: до розчину 650 мг (2 ммоль) (10,10-диметил-3,3-діоксо-λ<sup>6</sup>-тіа-4-азатрицикло[5.2.1.0<sup>0,0</sup>]дек-4-іл)-(4-метил-3,4-дигідро-2Н-піразол-3-іл)-метанону (J.

Am. Chem. Soc., 119, pp.8379-8380 (1997)) у 6 мл води і 14 мл THF, що перемішується при 0 °С, додавали 420 мг (10 ммоль, 5 екв.) гідроокису літію. Суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, розводили 20 мл води і відмивали ефіром (20 мл). рН розчину потім доводили до 9 і додавали розчин 519 мг (2 ммоль, 2 екв.) Fmoc-Cl у 3 мл діоксану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, промивали ефіром, підкисляли до рН 2-3 і екстрагували 3 порціями по 40 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом для одержання 690 мг (вихід 98 %) безбарвної піни, що була ідентифікована як сполука, зазначена в заголовку. <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 500 МГц) δ 1,2 (д, 3H), 3,2 (м, 1H), 4,2-4,6 (м, 3H), 7,1 (с, 1H), 7,2-7,5 (м, 5H), 7,7-8,0 (м, 4H). Точна маса, розрахована для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, дорівнює m/e 350, 13, знайдено m/e 351,3.

Одержання 3-({1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-метоксипіролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (23i).

Сполуку 23i одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 7, замінюючи тільки Fmoc-пролін на N-Fmoc-4-метоксипролін (схема II) на стадії 2.

Одержання N-Fmoc-4-метоксипроліну: до розчину 735 мг (3 ммоль) метилового ефіру N-Вос-4-гідроксипроліну в 20 мл THF, що перемішується при 0 °С, додавали 79 мг (1,1 екв. 3,3 ммоль) 60 % гідриду натрію в неорганічному маслі. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години і додавали йодистий метил (0,56 мл, 3 екв., 9 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, гасили додаванням насиченого водного хлористого амонію, розводили водою й екстрагували трьома порціями по 80 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом для одержання блідо-жовтого масла. Масло вносили в 9 мл CH<sub>3</sub>OH і 3 мл води і додавали 378 мг (3 екв., 9 ммоль) гідроокису літію. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розводили водою, підкисляли до рН 3 і екстрагували трьома порціями по 80 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом. Масло залишку переносили в 10 мл TFA і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і концентрували під вакуумом. Масло залишку розводили 6 мл 10 % водного карбонату калію і 3 мл діоксану, і додавали розчин 9-фторенілметилхлорформату (779 мг, 1 екв., 3 ммоль) у 5 мл діоксану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, розводили водою, підкисляли до рН 3 і екстрагували трьома порціями по 80 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом для одержання масла, яке очищали колонковою хроматографією на силікагелі, елюючи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH 20:1 для одержання 600 мг (55 %) N-Fmoc-4-метоксипроліну: точна маса, розрахована для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>, дорівнює m/e 367,14, знайдено m/e 368,4.

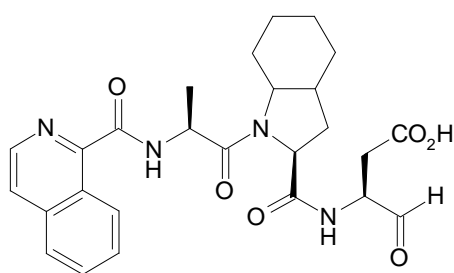
До порції 0,125 г смоли 2 додавали 4 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 4 мл NMP додавали послідовно 184 мг N-Fmoc-4-метоксипроліну (4 екв., 0,50 ммоль), 0,175 мл DIEA (8 екв., 1,00 ммоль), 70 мг HOBT (4 екв., 0,50 ммоль) і 188 мг HBTU (4 екв., 0,50 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом.

До смоли додавали 4 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 4 мл NMP додавали послідовно 156 мг N-Fmoc-4-аланіну (4 екв., 0,50 ммоль), 0,175 мл DIEA (8 екв., 1,00 ммоль), 70 мг HOBT (4 екв., 0,50 ммоль) і 188 мг HBTU (4 екв., 0,50 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Цю процедуру приєднання повторювали протягом 3 годин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом.

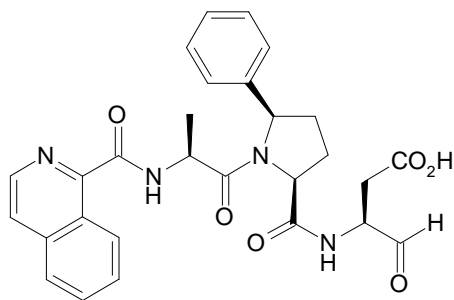
До смоли додавали 4 мл 20 % розчину піперидину в DMF. Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом 20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і NMP (двічі). До суспензії смоли в 4 мл NMP додавали послідовно 80 мг 4-аміно-3-хлорбензойної кислоти (4 екв., 0,50 ммоль), 0,175 мл DIEA (8 екв., 1,00 ммоль), 70 мг HOBT (4 екв., 0,50 ммоль) і 188 мг HBTU (4 екв., 0,50 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз), 1:1 DMF/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (двічі), CH<sub>3</sub>OH (один раз) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (три рази) і сушили під вакуумом.

Смолу обробляли 4 мл 95 % TFA у воді протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом для одержання масла, яке очищали ВЕРХ для одержання зазначеної в заголовку сполуки (23i).

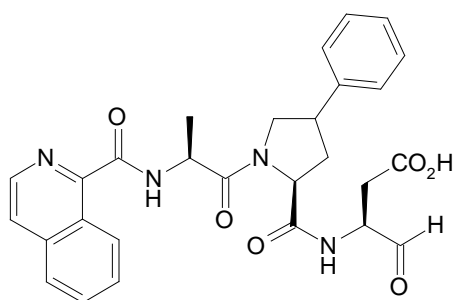
109



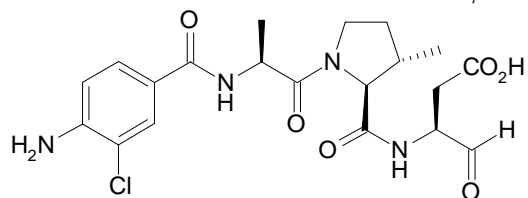
23a



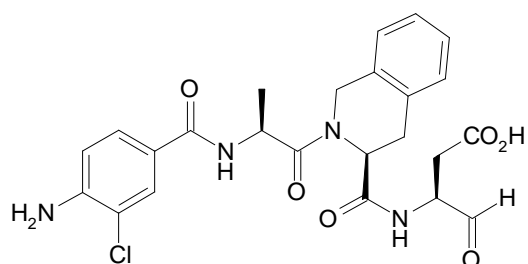
23b



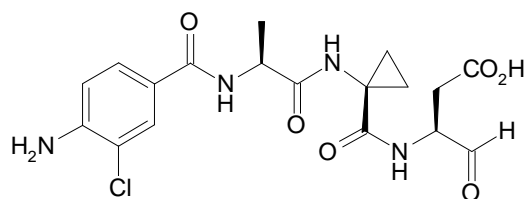
23c



23d



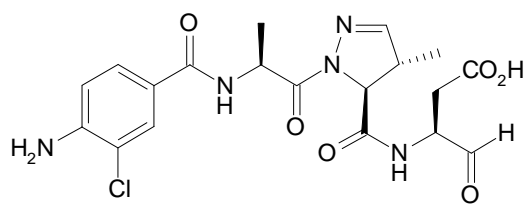
23e



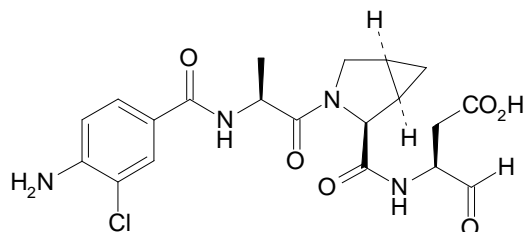
23f

96113

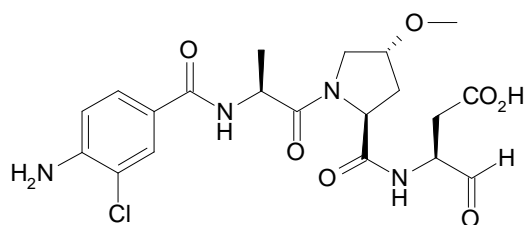
110



23g

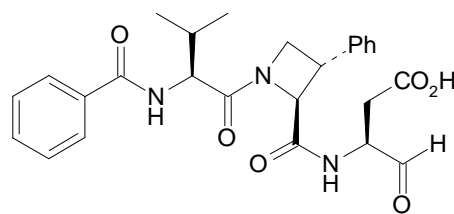


23h

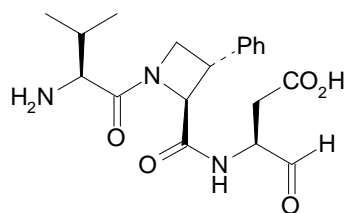


23i

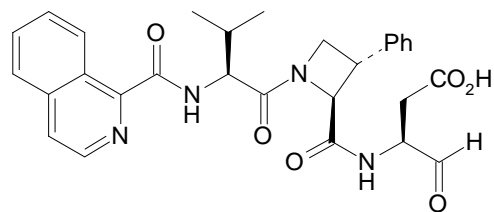
Процедура одержання аналогів 24а-е  
Сполуки 24а-24е одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 5 (схема І), замінюючи тільки Fmoc-пролін або на Fmoc-азетидинкарбонову кислоту, або на транс-2-феніл-Fmoc-азетидинкарбонову кислоту на стадії 2.



24a

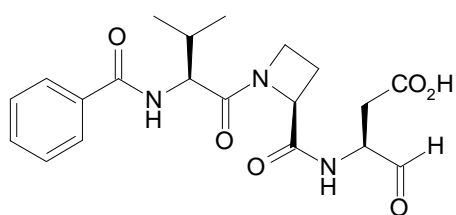


24b

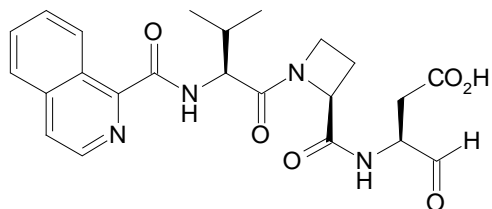


24c

111



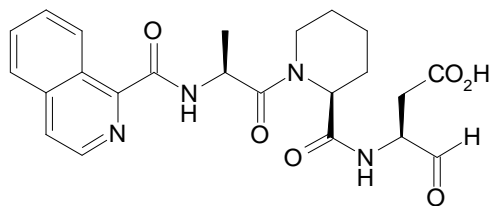
24d



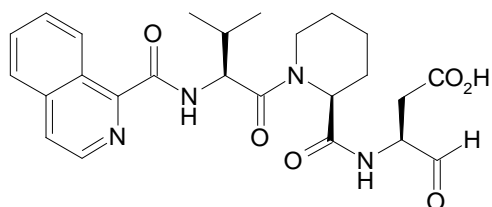
24e

Процедура одержання аналогів 25

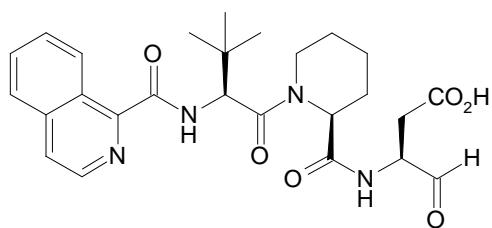
Сполуки 25a-25e одержували відповідно до процедур, описаних для сполук 5 і 7 (схема I і схема II), замінюючи тільки Fmoc-пролін на Fmoc-2(S)-піпекोलінову кислоту на стадії 2 і приєднуючи або Fmoc-валін, або Fmoc-аланін, або Fmoc-третлейцин на стадії 3.



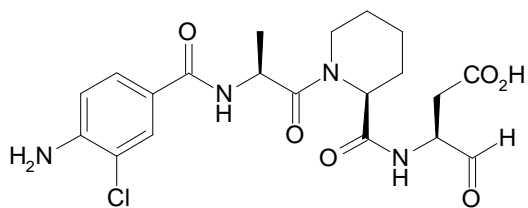
25a



25b



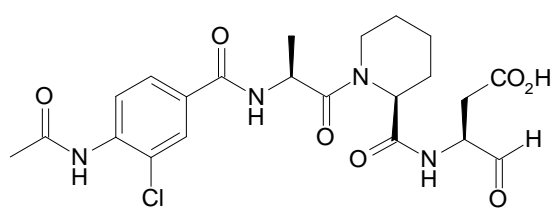
25c



25d

96113

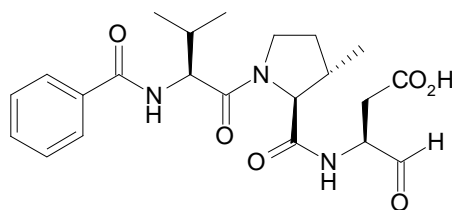
112



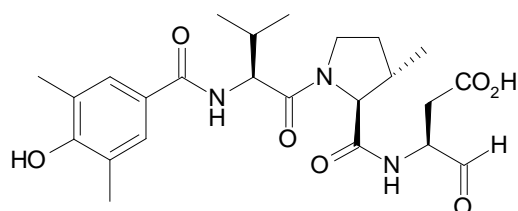
25e

Процедура одержання аналогів 26a-h

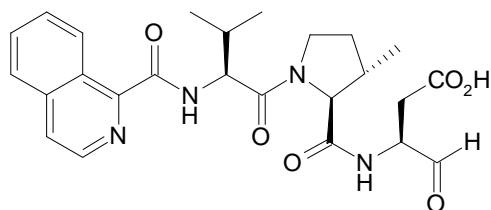
Сполуки 26a-26h одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 23 (схема IV), замінюючи тільки Fmoc-аланін на Fmoc-валін на стадії 3.



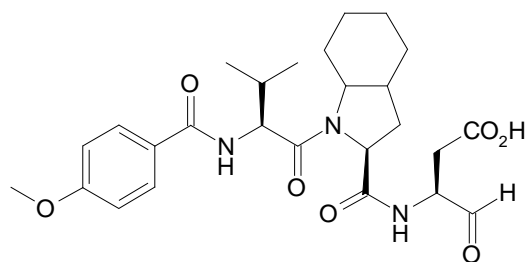
26a



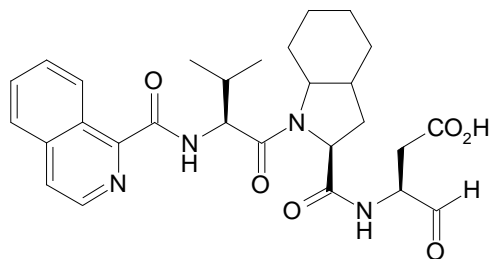
26b



26c

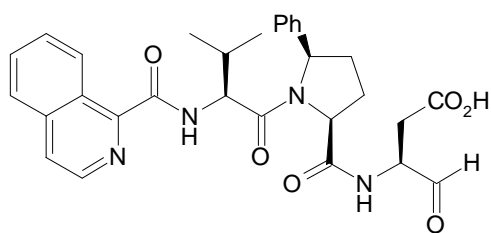


26d

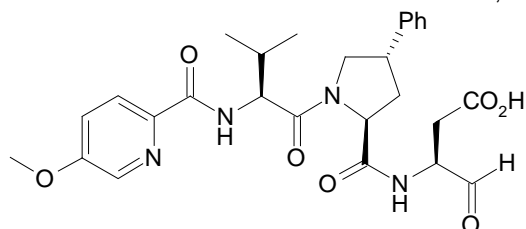


26e

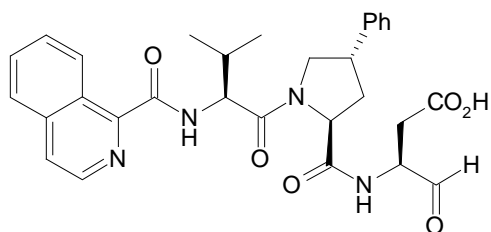




26f



26g



26h

#### Процедура одержання аналогів 27

Сполуки 27a-27n одержували відповідно до процедур, описаних для сполук 7 (схема II), замінюючи тільки Fмос-пролін на Fмос-4,4-дифторпролін на стадії 2.

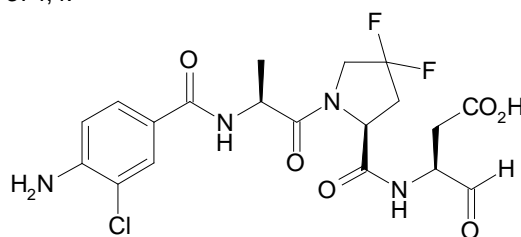
Одержання метилового ефіру N-Вос-4,4-дифторпроліну: до розчину 9,63 мл (7,2 ммоль) оксалілхлориду в 10,6 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , що перемішується при  $-78^\circ\text{C}$ , додавали розчин 0,94 мл (13,2 ммоль) метилсульфоксиду в 15 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Розчин перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 30 хвилин. Потім по краплях додавали розчин 1,47 г (6 ммоль) метилового ефіру N-Вос-4-гідроксипроліну в 19 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Суміш перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  протягом 1,5 години і додавали 3,34 мл (24 ммоль) триетиламіну. Розчину давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом ночі. Потім його розводили 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивали послідовно 100 мл води, 100 мл 1 н HCl і 100 мл насиченого сольового розчину, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи етилацетатом/гексанами, 1:3) для одержання 1,294 г (вихід 89 %) метилового ефіру N-Вос-4-оксипроліну.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_3$ )  $\delta$  1,45 (м, 9H), 2,60 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,75 (м, 3H), 3,90 (м, 2H), 4,80 (м, 1H).

До розчину 808 мг (3,33 ммоль) метилового ефіру N-Вос-4-оксипроліну в 13 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , що перемішується при  $0^\circ\text{C}$ , додавали 0,88 мл (7,19 ммоль, 2,2 екв.) DAST. Суміш перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 2 годин при кімнатній температурі протягом 16 годин і вливали в крижану воду. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Органічну фазу відокремлювали, промивали водою, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрува-

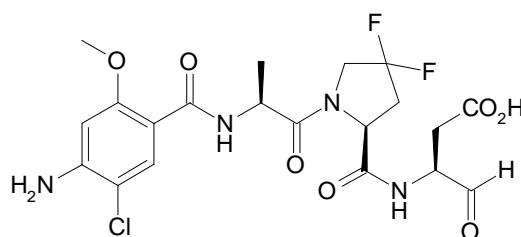
ли під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи етилацетатом-гексанами, 1:8) для одержання 754 мг (вихід 79 %) дифторованого похідного у вигляді ясно-жовтого масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_3$ )  $\delta$  1,50 (м, 9H), 2,45 (м, 1H), 2,70 (м, 1H), 3,75 (м, 3H), 3,80 (м, 2H), 4,50 (м, 1H).

Одержання N-Fмос-4,4-дифторпроліну: до розчину 754 мг (2,85 ммоль) метилового ефіру N-Вос-4,4-дифторпроліну в 5 мл THF, що перемішується при  $0^\circ\text{C}$ , додавали розчин 179 мг (4,27 ммоль) гідроокису літію в 5 мл води. Розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 3 годин, при кімнатній температурі протягом 1 години, розводили водою, екстрагували ефіром, підкисляли до pH 2-3 і екстрагували двома порціями по 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували під вакуумом для одержання 652 мг (91 %) кислоти у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

Розчин 652 мг (2 ммоль) N-Вос-4,4-дифторпроліну в 10 мл 1:1 ТГА/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 45 хвилин і концентрували під вакуумом. Залишок переносили в 3 мл діоксану і додавали 5 мл 10 % водного карбонату натрію, потім розчин 675 мг (1 екв.) Fмос-Cl у 5 мл діоксану. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, розводили 20 мл води, екстрагували 2 порціями по 20 мл діетилового ефіру, підкисляли до pH 2 і екстрагували трьома порціями по 30 мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивали 50 мл насиченого сольового розчину, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і концентрували під вакуумом. Залишок очищали колонковою хроматографією на силікагелі (елюючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$  10:1) для одержання 850 мг (88 %) N-Fмос-4,4-дифторпроліну у вигляді коричнюватої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_3$ )  $\delta$  2,55 (м, 1H), 2,95 (м, 1H), 3,80 (м, 2H), 4,20 (м, 1H), 4,30 (м, 2H), 4,55 (м, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,45 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,90 (м, 2H). Точна маса, розрахована для  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_4$ , дорівнює m/e 373,11, знайдено m/e 374,4.

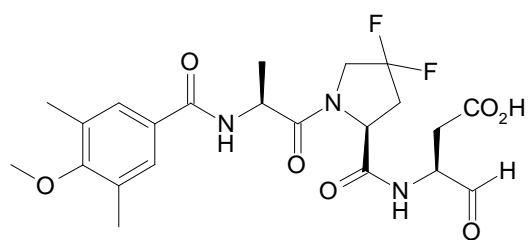


27a

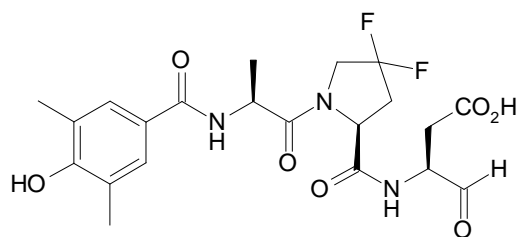


27b

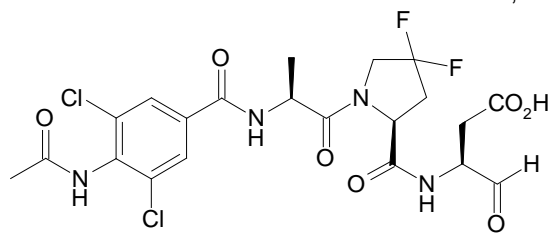
116



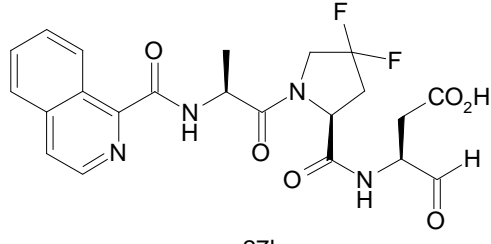
27i



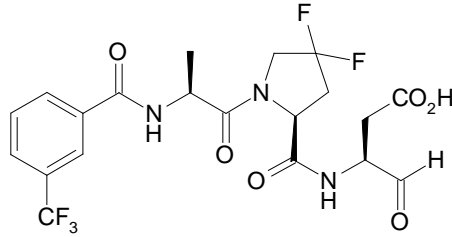
27j



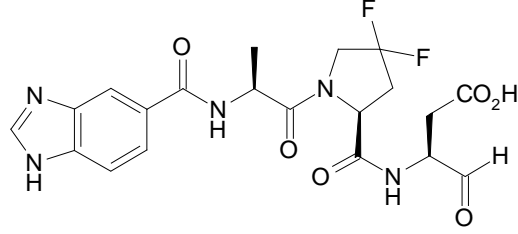
27k



271

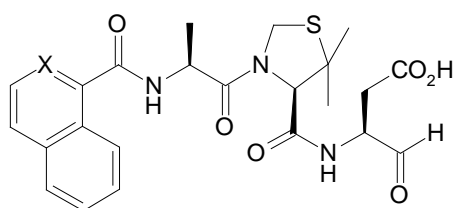


27m



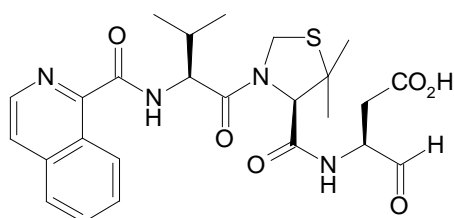
27n

Сполуки 28а-28с одержували відповідно до процедур, описаних для сполук 5 і 7 (схема І і схема ІІ), замінюючи тільки Fмос-пролін на Fмос-диметилтіопролін на стадії 2.



28a, X=N

28b, X=C



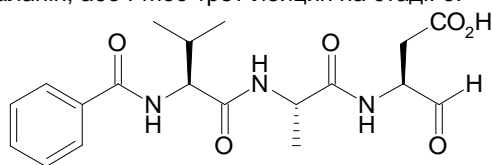
28c

# ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ВТІЛЕННЯ А ФОРМУЛИ I (СХЕМИ VII-VIII)

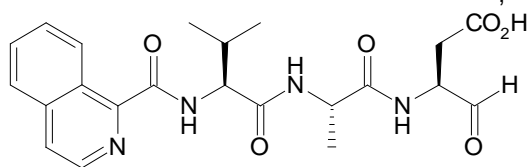
Сполуки втілення А формули I, де R<sub>4</sub>=H і один R<sub>5</sub>=H.

Процедура одержання аналогів 29

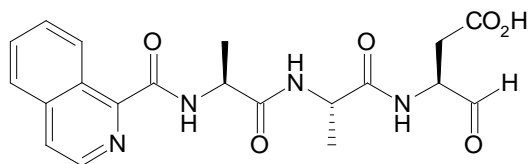
Сполуки 29a-29s одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 5 (схема I), замінюючи тільки Fmoc-пролін на Fmoc-аланін на стадії 2 і застосовуючи або Fmoc-валін, або Fmoc-аланін, або Fmoc-трет-лейцин на стадії 3.



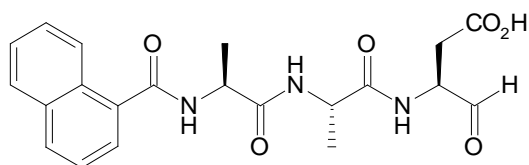
29a



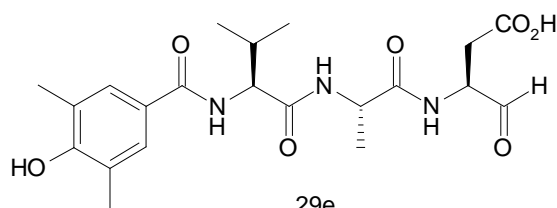
29b



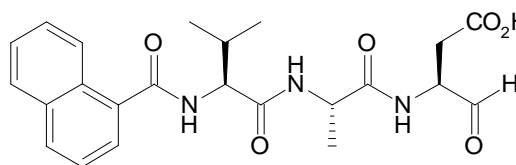
29c



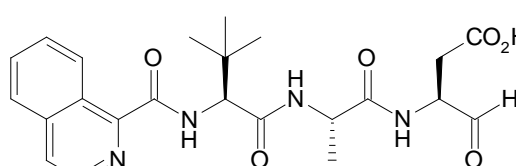
29d



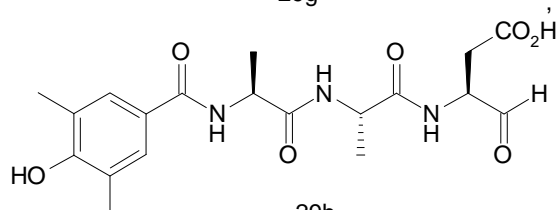
29e



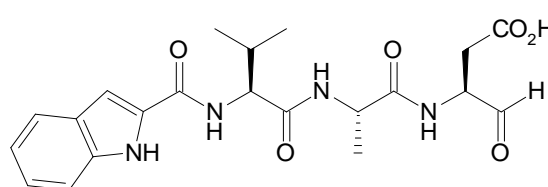
29f



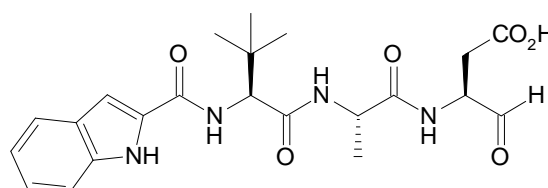
29g



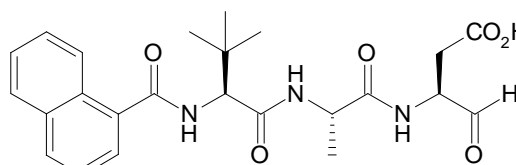
29h



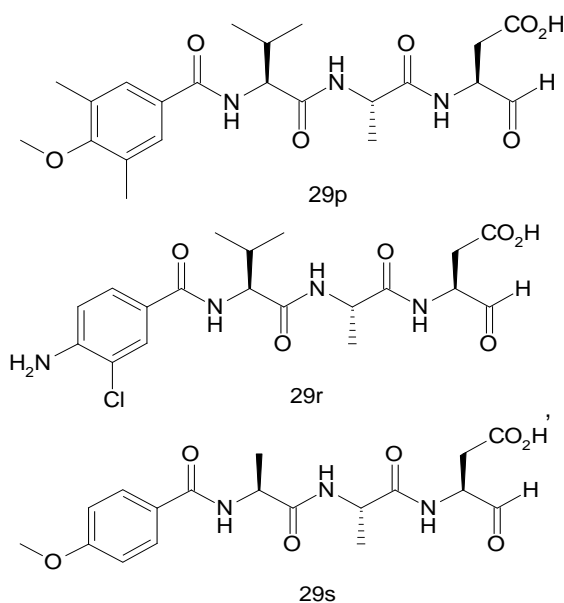
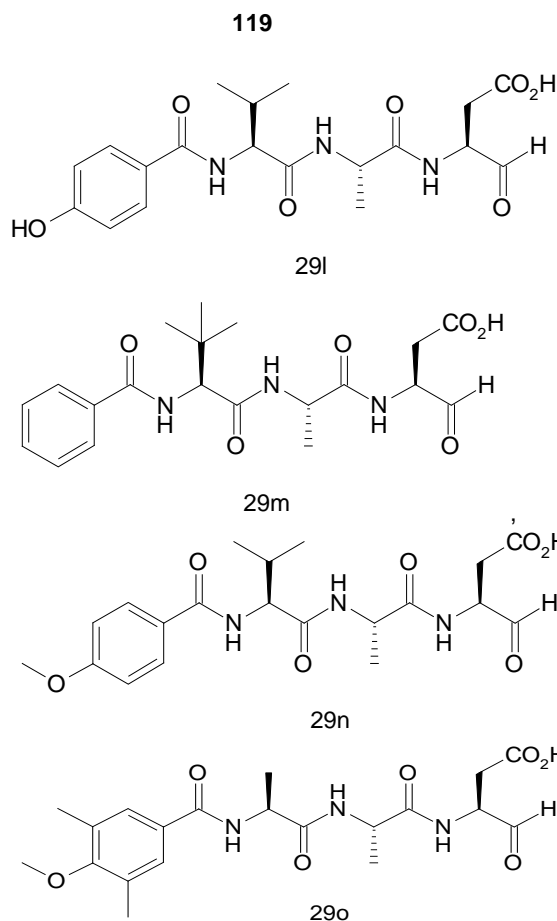
29i



29j



29k

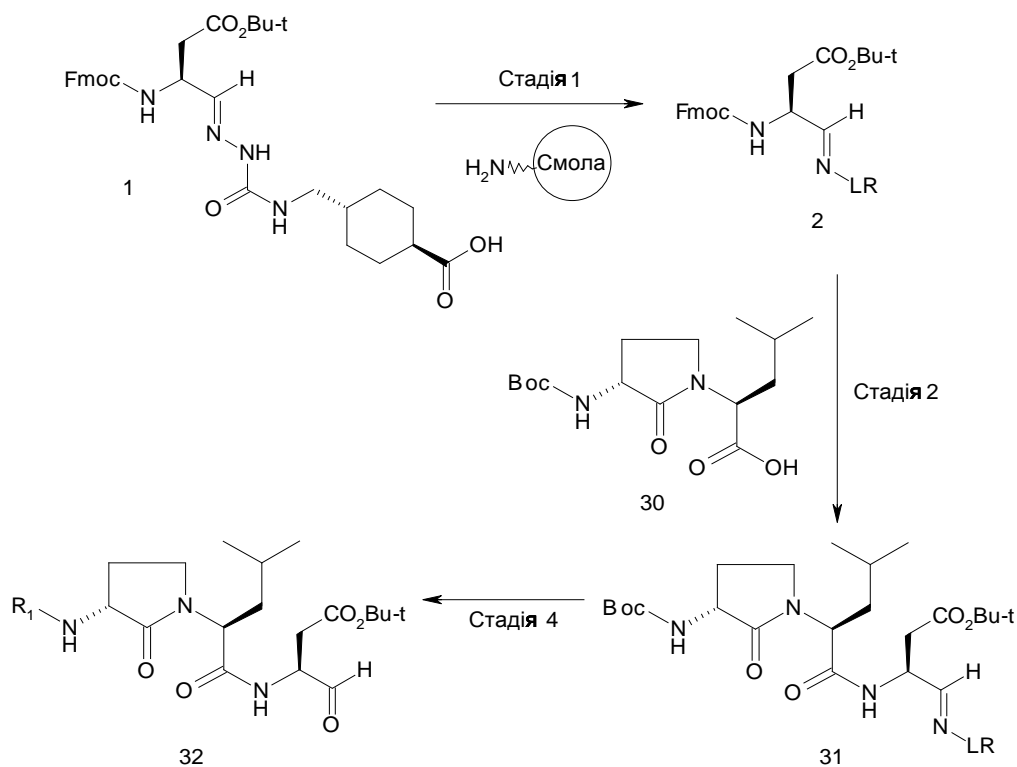


Процедура одержання аналогів 32

Сполуки 32а-32е одержували відповідно до процедури, описаної для сполук 5 (схема I), замінюючи тільки Fmoc-пролін на 2-(трет-бутоксикарбоніламіно-2-оксопіролідін-1-іл)-4-метилпентанову кислоту (30) (Neosystem catalog number BB02101) на стадії 2, за якою іде стадія 4 (схема VII).

Сполуки втілення А формули I, де R<sub>2</sub> і R<sub>3</sub>, спільно з атомами до яких вони приєднані, утворюють 5-членне кільце.

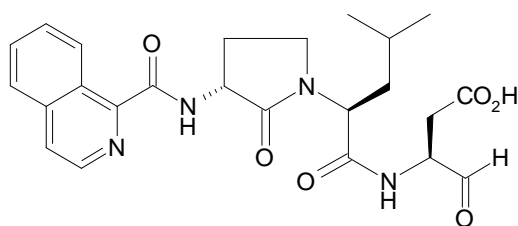
Схема VII



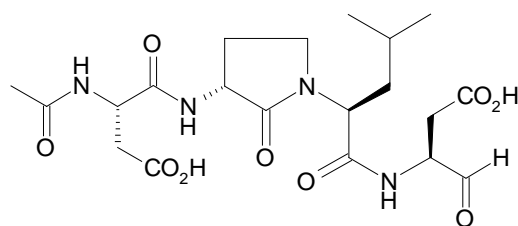
121

96113

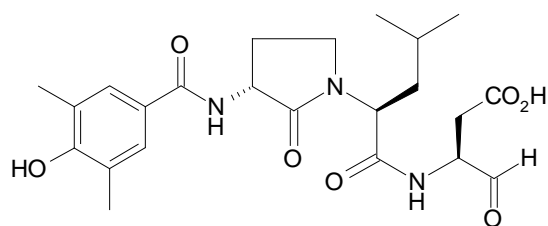
122



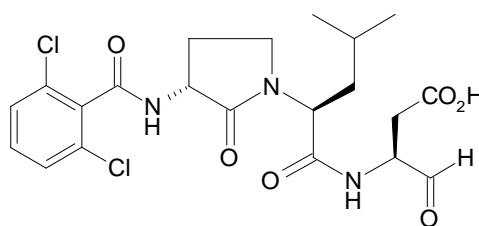
32a



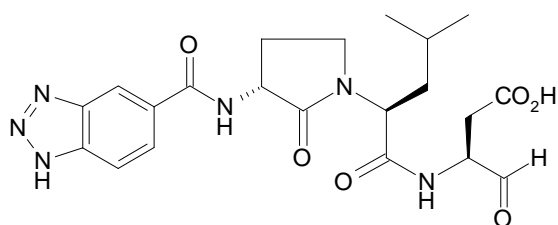
32d



32b



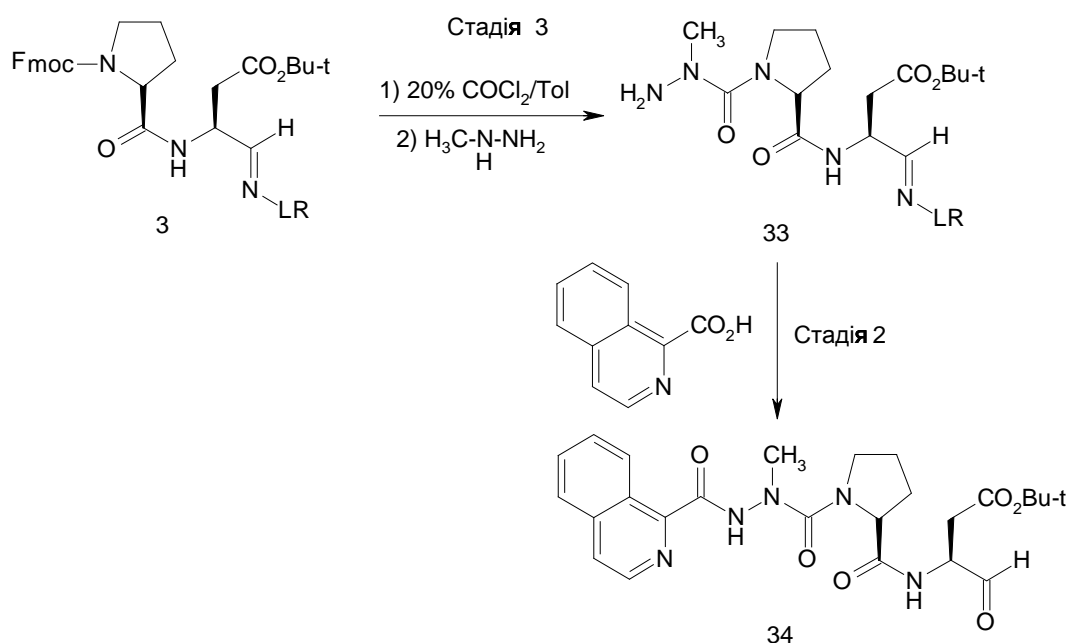
32e



32c

Сполука втілення А формули I, де  $X=N-CH_3$ .

#### Схема VIII



Одержання 3-({1-[N-(ізохінолін-1-карбоніл)-N-метилгідазинкарбоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (34).

Суспензію 0,250 ммоль смоли 3 (схема VIII) у 10 мл 20 % піперидину в DMF перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом 5 хвилин і сушили. Процедуру повторювали протягом

20 хвилин. Смолу промивали послідовно DMF (двічі),  $CH_3OH$  (один раз), 1:1 DMF/ $CH_2Cl_2$  (двічі),  $CH_3OH$  (один раз) і  $CH_2Cl_2$  (три рази) і швидко сушили. До смоли додавали 5 мл безводного  $CH_2Cl_2$ , 0,128 мл DIEA (3 екв., 0,75 ммоль) і 0,400 мл 20 % розчину фосгену в толуолі (3 екв., 0,75 ммоль). Суспензію перемішували обертанням при кімнат-

ній температурі протягом 1,5 години. Суміш сушили і смолу промивали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  кілька разів. До суспензії смоли в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  додавали 0,133 мл метилгідрозину (10 екв., 2,5 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (двічі),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (один раз), 1:1 DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (двічі),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (один раз) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (три рази) і сушили під вакуумом.

До порції 0,075 ммоль смоли в 3 мл NMP додавали послідовно 52 мг 1-ізохінолінкарбонової кислоти (4 екв., 0,3 ммоль), 0,19 мл DIEA (8 екв., 0,6 ммоль), 37 мг HOBt (4 екв., 0,3 ммоль) і 104 мг HBTU (4 екв., 0,3 ммоль). Суміш перемішували обертанням при кімнатній температурі протягом ночі і сушили. Смолу промивали послідовно DMF (двічі),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (один раз), 1:1 DMF/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (двічі),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (один раз) і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (три рази) і сушили під вакуумом.

Смолу обробляли 4 мл 95 % розчину TFA у воді протягом 1 години. Суміш фільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом для одержання масла, яке очищали ВЕРХ для одержання зазначеної в заголовку сполуки (34).

Сполука втілення А формули I, де  $\text{R}_3 = \text{R}_3 = \text{H}$ ;

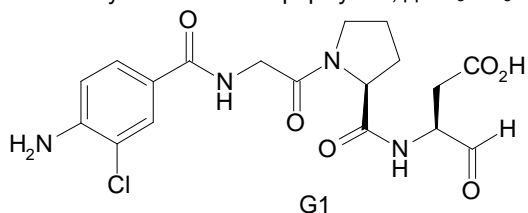
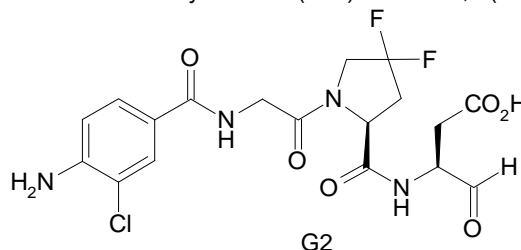


Схема IX  
Спосіб А

Одержання 3-((1-[(аміно-3-хлорбензоїламіно)-ацетил]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляної кислоти (G1).

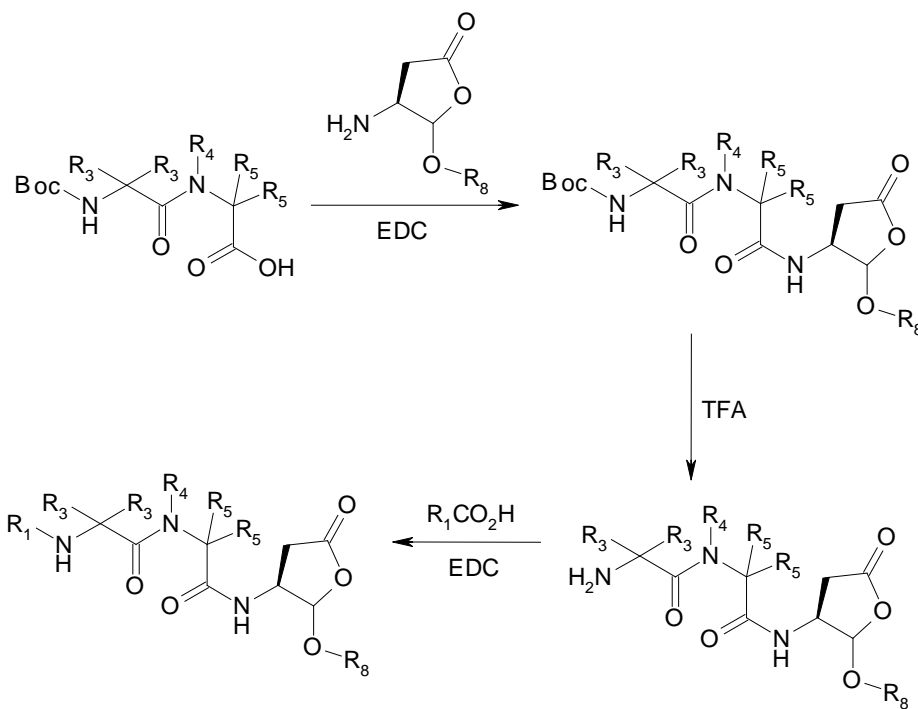
Одержували, як описано для сполук 7, замінюючи тільки Fmoc-аланін на Fmoc-гліцин на стадії 3 (схема II) для одержання 4,3 мг сполуки, зазначеної в заголовку. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=425,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).



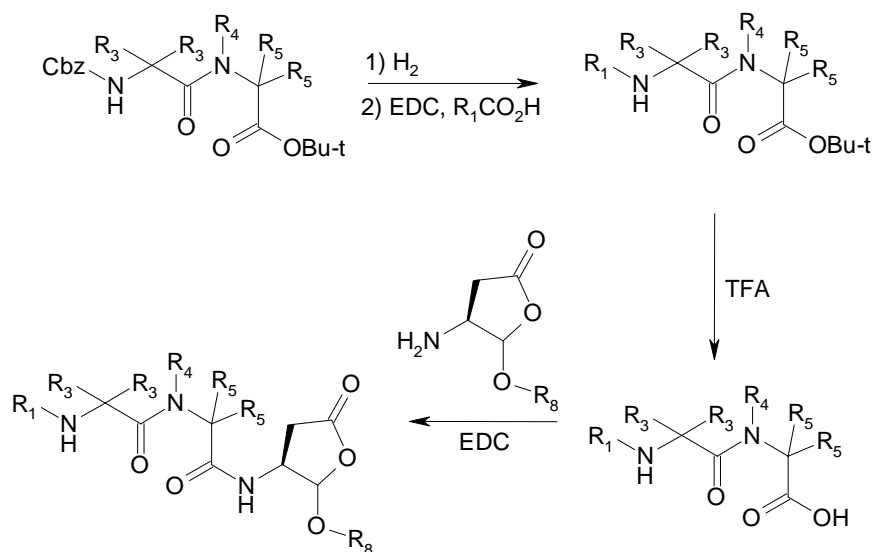
3-((1-[(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-ацетил]-4,4-дифторпіролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (G2).

Одержували, як описано для сполук 7 і 27, замінюючи тільки Fmoc-аланін на Fmoc-гліцин на стадії 3 (схема II) для одержання 10,0 мг сполуки, зазначеної в заголовку. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=461,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ВТІЛЕННЯ С ФОРМУЛИ I І ВТІЛЕННЯ D ФОРМУЛИ I (СХЕМИ IX-XXII)



Список В

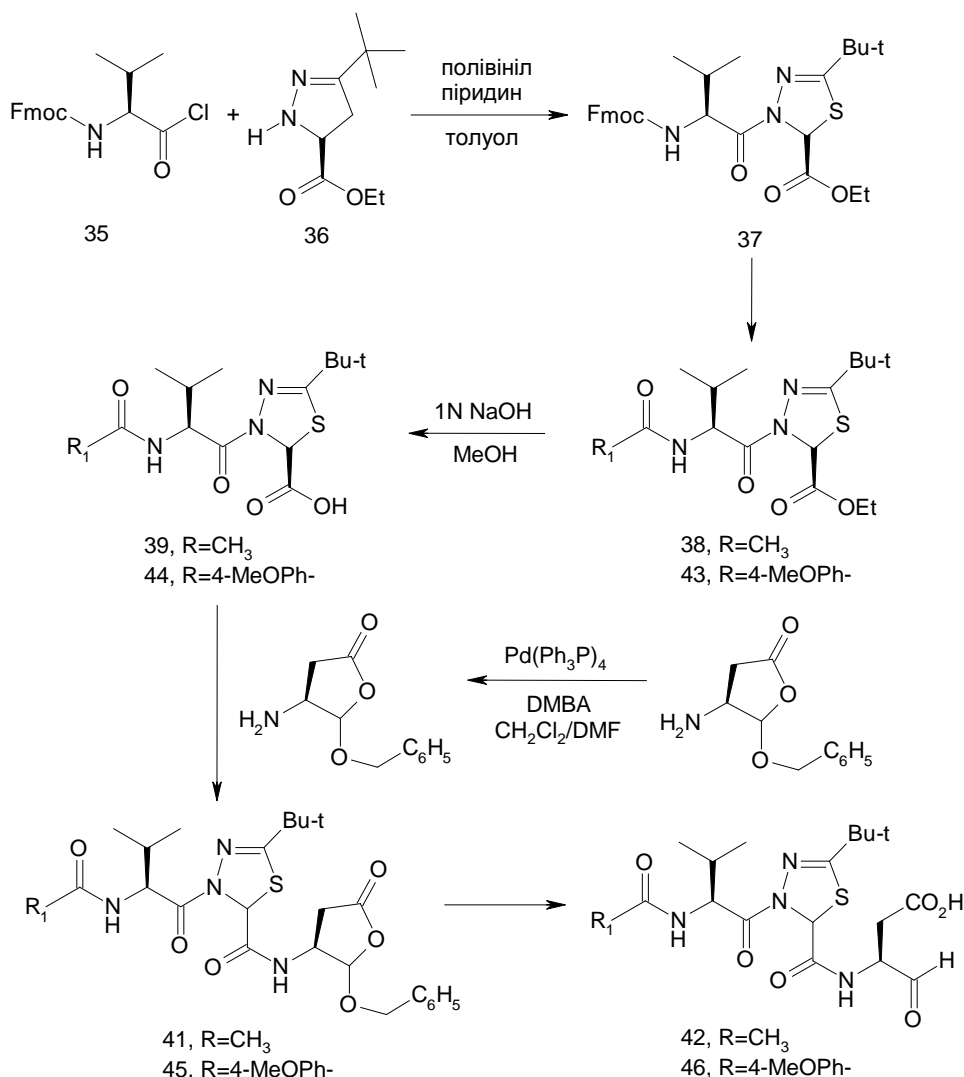


Джерела вибраних кільцевих систем

Структура	Посилання
	Biythin D.J., J. Org. Chem., 59, pp. 6098-6100 (1994).
	Decicco C.P. et al., Syn. Lett., pp. 615-616, (1995).
	Bennion C. et al., J. Med. Chem., 34, pp. 439-447 (1991); Jensen K.A. et al., Acta Chemica Scand., 13, pp. 1097-1103 (1961).

	є у продажу
	Mish M. R., J. Am. Chem. Soc., 119, pp 8379-8380 (1997).
	Xi N. et al., J. Am. Chem. Soc., 120, pp. 80-86 (1998).
	Merour J.Y. et al., Tetrahedron Lett., 32, pp. 2469-2470 (1991); Rossen K., Tetrahedron -Lett., 36, pp. 6419-642.2 (1995).

Схема X



Етиловий ефір 5-трет-бутил-3-[2-(9Н-фтор-9-ілметоксикарбоніламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (37).

Перемішувану суспензію полівінілпіридину (2,63 г, 25 ммоль) у розчині етилового ефіру 5-трет-бутил-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (36) (J. Med. Chem., 34, р. 439 (1991)), (2,16 г, 10 ммоль) у безводному толуолі обробляли додаванням по краплях 9Н-фтор-9-ілметилового ефіру (1-хлоркарбоніл-2-метилпропіл)-карбамінової кислоти (4,76 г, 12,1 ммоль) у 20 мл безводного толуолу. Після перемішування протягом 16 годин, суспензію фільтрували і фільтрат промивали насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відокремлювали, промивали водою, сушили над безводним сульфатом натрію й упарювали для одержання жовтого масла. Очищення за допомогою миттєвої хроматографії з елюванням 9/1 гексан/етилацетат дало 2,66 г (вихід 49 %) зазначеної в заголовку сполуки (37) у вигляді прозорого, в'язкого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,89 (д, 1,5Н), 0,93 (д, 1,5Н), 1,00 (д, 1,5Н), 1,06 (д, 1,5Н),

1,22 (т, 3Н), 1,28 (с, 9Н), 2,12-2,22 (м, 0,5Н), 2,32-2,42 (м, 0,5Н), 4,18-4,28 (м, 2Н), 4,31-4,45 (м, 2Н), 4,96-5,01 (м, 0,5Н), 5,02-5,10 (м, 0,5Н), 5,52 (д, 0,5Н), 5,61 (д, 0,5Н), 6,10 (с, 0,5Н), 6,13 (с, 0,5Н), 7,27-7,34 (м, 2Н), 7,35-7,42 (м, 2Н), 7,56-7,64 (т, 2Н), 7,73-7,78 (м, 2Н).

Етиловий ефір 3-(2-ацетиламіно-3-метилбутирил)-3-трет-бутил-2,3-дигідро-[1,2,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (38).

До розчину (37) (схема IX) (0,508 г, 0,94 ммоль) у CH<sub>3</sub>CN (10 мл) додавали діетиламін (1 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, видаляли під вакуумом і отримане масло азеотропували за допомогою CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×). Сире масло розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 мл) і додавали триетиламін (0,26 мл, 1,86 ммоль) і ацетилхлорид (80 мкл, 1,1 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 2 годин. Розчинник упарювали, сирий матеріал розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2×), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали для одержання



жовтого масла. Очищення за допомогою миттєвої хроматографії на силікагелі з використанням гексан/ЕтОAc (95/5 до 90/10 %) дало продукт у вигляді жовтого масла (0,301 г, вихід 89 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  0,88 (дд, 3H), 0,99 (дд, 3H), 1,16-1,45 (м, 12H), 2,02 (с, 3H), 2,09-2,19 (м, 0,5H), 2,30-2,40 (м, 0,5H), 4,12-4,29 (м, 2H), 5,20-5,27 (м, 0,5H), 5,30-5,36 (м, 0,5H), 6,60 (с, 0,5H), 6,90 (с, 0,5H), 6,20-6,31 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонокка C18) (суміш діастереомерів) 7,77, 7,98 хв., РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=358,3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

3-(2-Ацетиламіно-3-метилбутирил)-5-трет-бутил-2,3-дигідро-[1,2,4]тіадіазол-2-карбонова кислота (39).

До розчину 38 (0,301 г, 0,84 ммоль) у MeOH (10 мл) додавали 1N розчин NaOH (1,7 мл, 1,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і розчинник упарювали. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2 $\times$ ) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (0,277 г, кількісно).

Одержання алілового ефіру 2-(бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (40).

Сполуку 40 одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти за допомогою модифікованої процедури, описаної в Bioorg. Med. Chem. Lett. Vol. 2, No. 6, pp. 613-618, (1992).

До розчину DMSO (27,52 г, 352 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (240 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  додавали оксалілхлорид (24,4 г, 192 ммоль). Через 15 хв. повільно додавали розчин трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти (41,44 г, 160 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і перемішували при  $-78^\circ\text{C}$  ще протягом 1,5 години. Додавали DIEA (62,0 г, 480 ммоль) і суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом 15 хв. Отриманий розчин розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл), промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (500 мл  $\times$  2), водою (300 мл  $\times$  2) і насиченим сольовим розчином (400 мл  $\times$  2). Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом до об'єму 200 мл. До цього розчину додавали бензиловий спирт (48 г, 444 ммоль), після чого додавали 3Å молекулярні сита (30 г) і *p*-толуолсульфонову кислоту (0,8 г). Реакційну суміш перемішували протягом 4 днів і додавали TFA (96 мл). Отриману суспензію перемішували протягом однієї години і потім випарювали під вакуумом. Додавали етилацетат (500 мл) і суміш фільтрували через целіт. Фільтрат промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл  $\times$  2), водою (400 мл  $\times$  2) і насиченим сольовим розчином (300 мл  $\times$  2). Органічний розчин сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали під вакуумом для одержання блідо-жовтого масла, що перемішували з гексаном (400 мл  $\times$  2) для одержання 31 г сирого продукту з нижнього шару залишку. Хроматографія з використанням етилацетату/гексану (від 4/96 до 22/78) дала 6,97 г алілового ефіру анти-2-(бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (з

більшою відн. рухл.), 4,53 г син-діастереомеру і 12,97 г суміші діастереомерів (загальний вихід 53 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ ) для анти-діастереомеру:  $\delta$  2,41-2,45 (м, H), 3,02-3,07 (м, H), 4,28 (розш., H), 4,50-4,80 (м, 3H), 4,80-5,15 (м, 2H), 5,24-5,32 (м, 2H), 5,48 (с, H), 5,88-6,00 (м, H), 7,31-7,56 (м, 5H); для син-діастереомеру:  $\delta$  2,49-2,53 (м, H), 2,83-2,89 (м, H), 4,57-4,65 (м, 4H), 4,87-4,90 (м, H), 5,12-5,30 (м, 3H), 5,52-5,53 (д, H), 5,88-6,00 (м, H), 7,31-7,39 (м, 5H); час затримки при аналітичній ВЕРХ: 10,49 хв. для анти-діастереомеру і 10,37 хв. для син-діастереомеру; РХ-МС:  $m/z=292$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 3-(2-ацетиламіно-3-метилбутирил)-5-трет-бутил-2,3-дигідро-[1,2,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (41).

До розчину алілового ефіру (2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамінової кислоти (40) (0,385 г, 1,32 ммоль) у DMF (2 мл) і  $\text{CHCl}_2$  (2 мл) додавали DMBA (0,456 г, 2,92 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,136 г, 0,12 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Додавали розчин (39) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4,5 мл) і DMF (0,5 мл), потім НОВТ (0,168 г, 1,24 ммоль) і EDC (0,256 г, 1,33 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин під  $\text{N}_2$ . Розчинник упарювали. Сирий матеріал розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2 $\times$ ), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2 $\times$ ) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання жовтої твердої речовини. Очищення за допомогою миттєвої колонкової хроматографії дало сполуку, зазначену в заголовку (41), у вигляді суміші діастереомерів (374 мг, вихід 88 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  0,75-1,05 (м, 6H), 1,19-1,34 (м, 9H), 1,93-2,08 (м, 3H), 2,19-2,50 (м, 2H), 2,80-3,03 (м, 1H), 4,56-4,93 (м, 3H), 5,02-5,20 (м, 1H), 5,46-5,56 (м, 1H), 5,95-6,16 (м, 2H), 6,86-6,95 (м, 1H), 7,20-7,43 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ (колонокка C18) (суміш діастереомерів) 8,58 хв., РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=519,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Одержання 3-([3-(2-ацетиламіно-3-метилбутирил)-3-трет-бутил-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбоніл]-аміно)-4-оксомасляної кислоти (42).

Зразок 45 мг (0,087 ммоль) 41 гідролізували по способу А (дивися схему XXIII) для одержання 17 мг (вихід 45 %) сполуки, зазначеної в заголовку.

Аналітична ВЕРХ (колонокка C18): 5,15 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=429,3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Етиловий ефір 5-трет-бутил-3-[2-(4-метоксibenзоїламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (43).

Застосовували спосіб, описаний вище для сполуки 38, з використанням анізоілхлориду для одержання 216 мг (50 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді аморфної твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  0,92 (д, 1,5H), 0,98 (д, 1,5H), 1,03 (д, 1,5H), 1,07 (д, 1,5H), 1,21 (т, 3H), 1,28 (с, H), 2,21-2,28 (м, 0,5H), 2,41-2,48 (м, 0,5H), 3,83 (с, 3H), 4,15-4,28 (м, 2H), 5,41-5,46 (м, 0,5H), 5,48-5,53 (м, 0,5H), 6,08 (с, 0,5H), 6,13 (с, 0,5H), 6,75 (д, 0,5H), 6,85 (д, 0,5H), 6,91 (д, 2H), 7,59 (д, 2H).

5-Трет-бутил-3-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонова кислота (44).

За допомогою процедури, описаної для 39, отримано 180 мг (кількісно) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{SOCl}_2$ )  $\delta$  0,92 (д, 1,5Н), 0,96 (д, 1,5Н), 1,03 (д, 1,5Н), 1,07 (д, 1,5Н), 2,22-2,30 (м, 0,5Н), 2,37-2,45 (м, 0,5Н), 3,83 (с, 1,5Н), 3,84 (с, 1,5Н), 5,41-5,48 (м, 1Н), 6,14 (с, 0,5Н), 6,15 (с, 0,5Н), 6,87-6,95 (м, 2Н), 7,75-7,83 (м, 3Н).

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 5-трет-бутил-3-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбонової кислоти (45a і 45b).

За допомогою процедури, описаної для 41, одержували сиру сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді 4 діастереомерів. Сирий матеріал очищали за допомогою миттєвої хроматографії, елюючи градієнтом від  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  до  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /етилацетат (6/4) для одержання 31 мг компонента з більш високою відн. рухл. у вигляді окремого діастереомеру (45a). Аналітична ВЕРХ (колонка Microsorb C18): 19,87 хв.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{SOCl}_2$ ) (окремий діастереомер)  $\delta$  1,04 (д, 3Н), 1,14 (д, 3Н), 1,28 (с, 9Н), 2,77 (д, 0,5Н), 2,81 (д, 0,5Н), 2,90 (д, 0,5Н), 2,95 (д, 0,5Н), 3,84 (с, 3Н), 4,44-4,49 (м, 1Н), 4,53 (д, 1Н), 4,85 (д, 1Н), 5,02-5,08 (м, 1Н), 6,37 (с, 1Н), 6,41 (д, 1Н), 6,93 (д, 2Н), 7,26-7,40 (м, 5Н), 7,75 (д, 2Н), 7,92-7,96 (м, 1Н).

Фракція з меншою відн. рухл. містила 185 мг твердої речовини у вигляді суміші 3:1:2 діастереомерів (45b). Аналітична ВЕРХ: колонка Microsorb C18, 19,00, 19,26, 20,02 хв.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{SOCl}_2$ ) (суміш 3:1:2 3 діастереомерів)  $\delta$  0,89 (д, 2,25Н), 0,98 (д, 0,75Н), 1,02 (д, 0,5Н), 1,03 (д, 1,5Н), 1,08 (д, 0,25Н), 1,10 (д, 0,75Н), 1,16 (с, 0,75Н), 1,17 (с, 2,25Н), 1,23 (с, 0,375Н), 1,24 (с, 1,125Н), 1,28 (с, 1,125Н), 1,29 (с, 3,375Н), 2,12-2,18 (м, 0,33Н), 2,32-2,42 (м, 0,67Н), 2,43-2,51 (м, 0,5Н), 2,61-2,67 (м,

0,5Н), 2,84-2,92 (м, 0,5Н), 2,96-3,07 (м, 0,5Н), 3,85 (с, 3Н), 4,58-4,71 (м, 2Н), 4,81 (д, 0,16Н), 4,86 (д, 0,32Н), 4,91 (д, 0,52Н), 5,09-5,13 (м, 0,33Н), 5,14-5,18 (м, 0,67Н), 5,35 (дд, 1Н), 5,46 (с, 0,16Н), 5,53 (д, 0,32Н), 5,58-5,62 (д, 0,52Н), 6,17 (с, 0,52Н), 6,20 (с, 0,16Н), 6,34 (с, 0,32Н), 6,50 (д, 0,32Н), 6,62 (д, 0,16Н), 6,67 (д, 0,52Н), 6,86 (д, 0,33Н), 6,91 (д, 0,67Н), 6,94 (д, 1,0Н), 7,24-7,43 (м, 5Н), 7,61 (д, 1Н), 7,70 (д, 0,33Н), 7,71 (д, 0,67Н), 7,76 (д, 1Н).

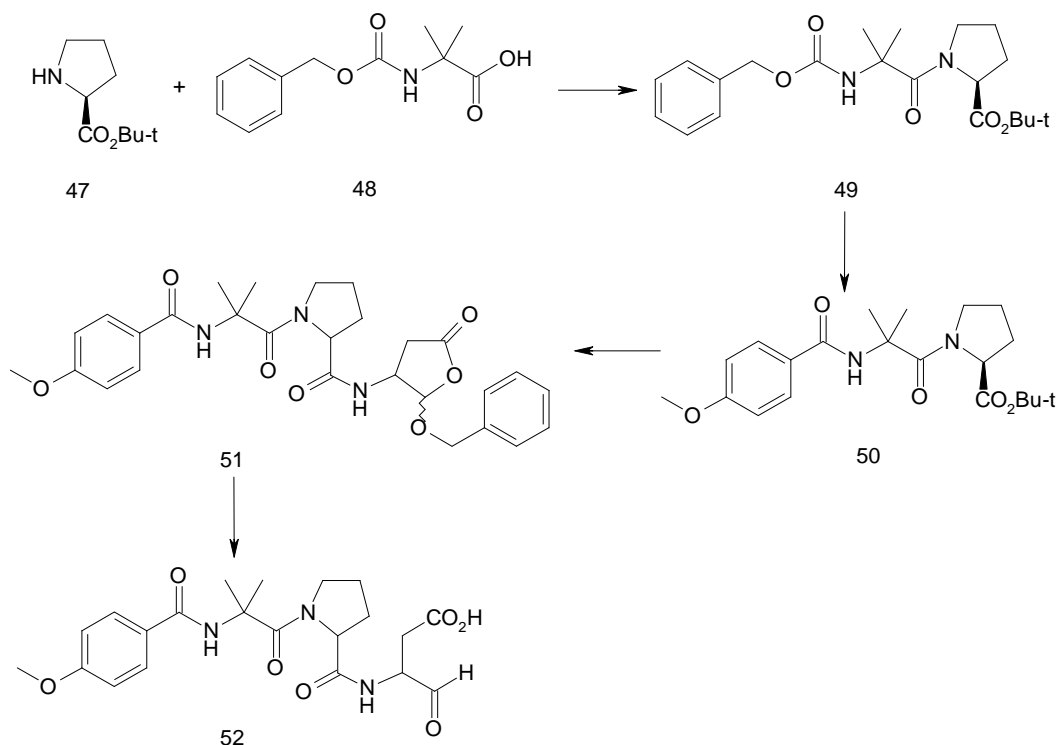
Одержання 3-({5-трет-бутил-3-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (46a).

Зразок 45a в кількості 30 мг гідролізували по способу В (дивися схему XXIII) для одержання 8 мг (вихід 30 %) бажаного продукту. Аналітична ВЕРХ (колонка Microsorb C18, ацетонітрил/вода з буфером TFA) 12,85 хв.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,98-1,1 (м, 6Н), 1,28 (с, 9Н), 2,20-2,31 (м, 1Н), 2,40-2,48 (м, 1Н), 2,6-2,72 (м, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 4,18-4,26 (м, 1Н), 4,56-4,62 (м, 1Н), 5,25-5,32 (м, 1Н), 6,24-6,28 (м, 1Н), 6,98 (д, 2Н), 7,85 (д, 2Н).

Одержання 3-({5-трет-бутил-3-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-2,3-дигідро-[1,3,4]тіадіазол-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (46b).

Зразок 45b у кількості 30 мг (суміш 3 діастереомерів) гідролізували по способу В (дивися схему XXIII) для одержання 22 мг (вихід 84 %) бажаного продукту у вигляді суміші 3:2 діастереомерів. Аналітична ВЕРХ (колонка Microsorb ціано) 7,08, 7,78 хв.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,98-1,08 (м, 4Н), 1,09-1,12 (м, 2Н), 1,29 і 1,31 (2 синглети, 9Н), 2,23-2,30 (м, 0,5Н), 2,36-2,55 (м, 1,5Н), 2,62-2,72 (м, 1Н), 3,85 (с, 3Н), 4,18-4,27 (м, 1Н), 4,58-4,65 (м, 1Н), 5,27-5,33 (м, 1Н), 6,23-6,27 (м, 1Н), 7,00 (д, 2Н), 7,70-7,88 (м, 2Н).

Схема XI



Трет-бутиловий ефір 1-(2-бензилоксикарбоніламіно-2-метилпропіоніл)-піролідін-2-карбонової кислоти (49).

До розчину трет-бутилового ефіру проліну (47) (2,00 г, 12 ммоль, у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 мл) додавали N-карбобензилокси-2-метилаланін (3,05 г, 13 ммоль), НОВТ (2,36 г, 17 ммоль) і EDC (3,43 г, 18 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 48 годин. Розчинник упарювали, сирий матеріал розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання білої твердої речовини (4,68 г, 100 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  1,20-2,15 (м, 4H), 1,43 (с, 9H), 1,59 (д, 6H), 3,21-3,79 (м, 2H), 4,35 (розш. с, 1H), 4,82-5,19 (м, 3H), 5,74 (розш. с, 1H), 7,17-7,49 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 10,66 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=391,3$  (M+H).

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-2-метилпропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (50).

До розчину 49 (1,00 г, 2,56 ммоль) у MeOH (20 мл) додавали 10 % Pd/C (200 мг) і суміш перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 2 годин. Суміш фільтрували через 0,45 мкм PTFE фільтр і розчинник видаляли під вакуумом для одержання безбарвного масла. Це масло розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) і додавали DIEA (660 мкл, 3,79 ммоль) і пара-анізоїлхлорид (480 мг, 2,8 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом і масло розчиняли в EtOAc. Органічну фазу промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), водою, насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим роз-

чином. Органічну фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання білої твердої речовини, яку очищали миттєвою колонковою хроматографією з елюцією  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (від 99/1 до 98/2 %) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (655 мг, вихід 65 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  1,47 (с, 9H), 1,68-2,24 (м, 5H), 1,80 (д, 6H), 3,55-3,68 (м, 1H), 3,72-3,93 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,43-4,55 (м, 1H), 6,90 (д, 2H), 7,60 (розш. с, 1H), 7,77 (д, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 8,98 хв.

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-2-метилпропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (51).

До розчину 50 (325 мг, 0,83 ммоль) у діоксані (5 мл) додавали триетиламін (463 мкл, 3,32 ммоль) і TMS-трифлат (642 мкл, 3,32 ммоль), розчин перемішували при 100 °C протягом 5 годин і потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш розводили водою, pH доводили до 8 насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагували  $\text{Et}_2\text{O}$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання білої твердої речовини (230 мг, вихід 83 %), яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

До розчину алілового ефіру (2-бензилокси-5-оксо-тетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (40) (1,027 г, 3,5 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) додавали DMBA (543 мг, 3,48 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (280 мг, 0,24 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 20 хвилин. Додавали розчин 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-2-метилпропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (818 мг, 2,45 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) і потім НОВТ

(0,534 г, 3,95 ммоль) і EDC (738 мг, 3,84 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері  $N_2$ . Розчинник упарювали, сирий матеріал розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $NaHSO_4$  (2×), насиченим  $NaHCO_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$ , фільтрували й упарювали для одержання жовтої твердої речовини. Очищення миттєвою колонковою хроматографією з елюцією етилацетатом/гексанами (від 20/80 до 50/50 %) дало продукт у вигляді біло-жовтої твердої речовини (760 мг, вихід 61 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1,53 (д, 6H), 1,65-1,93 (м, 3H), 1,96-2,14 (м, 1H), 2,60 (дд, 0,1H), 2,77 (дд, 0,85H), 2,94

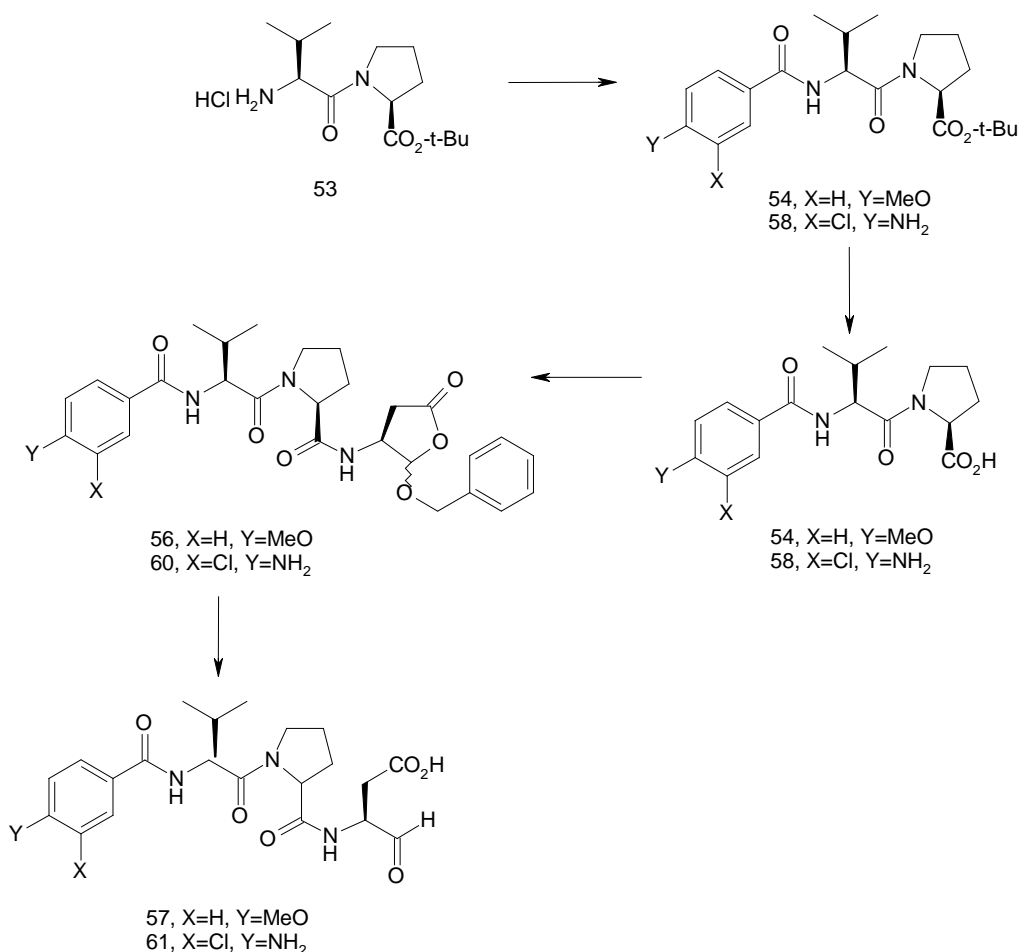
(дд, 0,85H), 3,04-3,11 (м, 0,2H), 3,42-3,52 (м, 1H), 3,57-3,67 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,38-4,76 (м, 3H), 4,84 (д, 1H), 5,64-5,70 (м, 1H), 6,96-7,03 (м, 2H), 7,23-7,43 (м, 5H), 7,78-7,97 (м, 2H).

Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 13,32, 14,37 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=524,3$  ( $M+H$ ).

Одержання 3-({1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-2-метилпропіоніл]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляної кислоти (52).

Зразок 51 у кількості 61 мг (0,14 ммоль) гідролізували по способу С (дивися схему XXIII) для одержання 30 мг (вихід 60 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 6,79 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=434,3$  ( $M+H$ ).

Схема XII



Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]піролідін-2-карбонової кислоти (54).

До суспензії H-val-pro-OtBu.HCl (53) (2,011 г, 7,44 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (20 мл) додавали DIEA (3,2 мл, 18,4 ммоль) і потім розчин 4-метоксибензоїлхлориду (1,26 г, 7,4 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (5 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години і потім концентрували. Отримане масло розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $KHSO_4$  (2×), насиченим  $NaHCO_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, по-

тім концентрували під вакуумом для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (2,814 г, вихід 94 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $COCl_3$ )  $\delta$  1,05 (дд, 6H), 1,46 (с, 9H), 1,88-2,29 (м, 5H), 3,65-3,74 (м, 1H), 3,81-3,92 (м, 1H), 3,85 (с, 3H), 4,32-4,42, (м, 1H), 4,81-4,91 (м, 1H), 6,79-6,86 (м, 1H), 6,91 (д, 2H), 7,78 (д, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 10,18 хв.

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)амід 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (56).

Зразок 54 у кількості 1,079 г (2,67 ммоль) розчиняли в 15 % TFA у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник концентрували під вакуумом для одержання 55 у вигляді білої твердої речовини (0,93 г, 100 %), яку використовували на наступній стадії.

До розчину 40 (1,796 г, 6,17 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) додавали DMBA (1,119 г, 7,17 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,683 г, 0,59 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додавали розчин 55 (0,928 г, 2,67 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 мл) і DMF (2 мл), після чого додавали НОВТ (0,811 г, 6,01 ммоль) і EDC (1,16 г, 6,04 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері  $\text{N}_2$ . Розчинник упарювали, сирий матеріал розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання жовтої твердої речовини. Очищення миттєвою колонковою хроматографією з елюцією етилацетатом/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (від 10/90 до 40/60 %) дало сполуку, зазначену в заголовку, у вигляді біло-жовтої твердої речовини (910 мг, вихід 63 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,96 (дд, 6H), 1,84-2,19 (м, 4H), 2,25-2,38 (м, 1H), 2,45 (дд, 1H), 2,80-2,98 (м, 1H), 3,60-3,72 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 1H), 3,86 (с, 3H), 4,26-4,95 (м, 6H), 5,41 (с, 0,2H), 5,53 (д, 0,8H), 6,67-6,77 (м, 1H), 6,88-6,99 (д, 2H), 7,22-7,57 (м, 5H), 7,71-7,82 (д, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 9,21 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=538,3$  (M+H).

3-({1-[2-(4-Метоксибензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (57).

Зразок 56 у кількості 125 мг (0,23 ммоль) гідролізували по способу А (дивися схему XXIII) для одержання 60 мг (вихід 58 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,71 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=448,2$  (M+H).

Одержання 4-аміно-3-хлорбензойної кислоти: суспензію 4-аміно-3-хлорбензонітрилу (4,82 г, 31,58 ммоль) нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником у 6N HCl (140 мл). Осад розчиняли при нагріванні для одержання безбарвного розчину. При подальшому нагріванні розчин каламутнів. Через 9 годин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Осад, що утворився, відфільтровували, розчиняли в ТГФ і розчинник упарювали. Залишок повторно концентрували з толуолу для одержання білої твердої речовини (3,18 г, вихід 59 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}:\text{CDCl}_3$  1:4)  $\delta$  6,80 (д, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,94 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 8,73 хв.

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (58).

До суспензії 53 (1,707 г, 6,31 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) при 0 °C додавали DIEA (3,2 мл, 18,4 ммоль) і потім розчин 4-аміно-3-хлорбензойної кислоти (1,298 г, 7,56 ммоль), НОВТ (1,005 г, 7,44 ммоль) і EDC (1,456 г, 7,58 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 15 хвилин, потім давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник упарювали, отримане масло розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином для одержання білої твердої речовини (2,68 г). Миттєва хроматографія з використанням MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (від 1/99 до 2/98 %) дала 2,04 г (вихід 76 %) сполуки 58 у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05 (дд, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,86-2,29 (м, 5H), 3,62-3,78 (м, 1H), 3,78-3,94 (м, 1H), 4,39 (дд, 1H), 4,79-4,89 (дд, 1H), 6,73 (д, 1H), 6,78 (д, 1H), 7,52 (дд, 1H), 7,75 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 16,18 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=424,3$  (M+H).

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (60).

Зразок 58 у кількості 0,632 г (1,49 ммоль) розчиняли в 50 % TFA у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. TFA, що залишилася, видаляли повторним концентруванням з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×) для одержання продукту у вигляді білої твердої речовини.

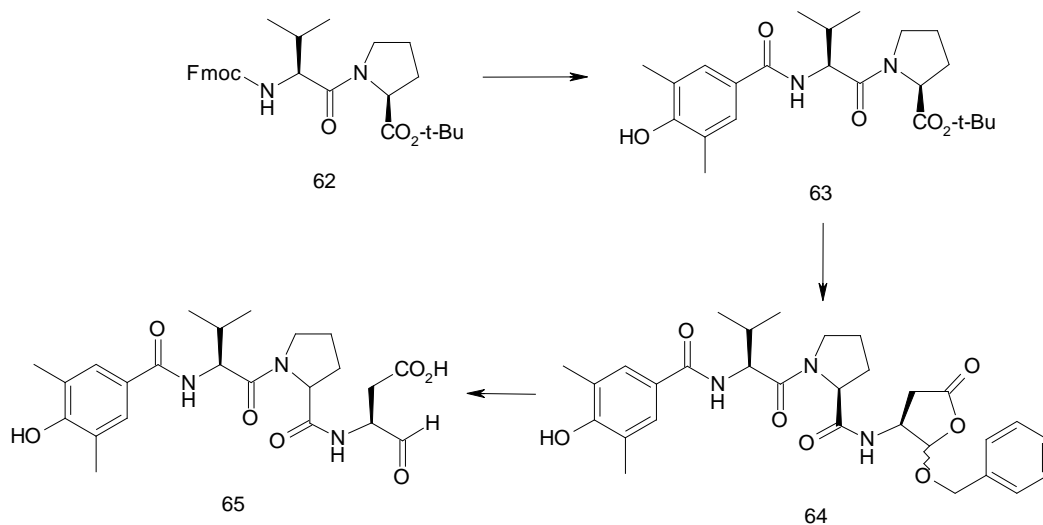
Зразок у кількості 385 мг (1,04 ммоль) вводили в реакцію із сполукою 40 по способу, використаному для сполуки 56. Сполуку (60), зазначену в заголовку, виділяли у вигляді жовтої твердої речовини (265 мг, вихід 45 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,89-1,12 (м, 6H), 1,72-2,26 (м, 5H), 2,49 (дд, 0,25H), 2,60 (дд, 0,7H), 2,80 (дд, 0,75H), 2,96-3,09 (м, 0,3H), 3,64-3,77 (м, 1H), 3,94-4,10 (м, 1H), 4,20-4,74 (м, 4H), 4,76-4,95 (м, 1H), 5,51 (с, 0,5H), 5,61-5,70 (м, 1,5H), 6,79 (дд, 1H), 7,23-7,43 (м, 5H), 7,48-7,61 (м, 1,4H), 7,68-7,81 (м, 1H), 7,99-8,12 (м, 0,6H).

Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 14,90, 15,20 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=557,2$  (M+H).

3-({1-[2-(4-Аміно-3-хлорбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (61).

Зразок 60 у кількості 45 мг (0,08 ммоль) гідролізували по способу А (дивися схему XXIII) для одержання 30 мг (вихід 80 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  1,06 (дд, 6H), 1,78-2,38 (м, 5H), 2,38-2,86 (м, 2H), 3,62-3,83 (м, 1H), 4,12-4,76 (м, 4H), 7,04-7,21 (м, 1H), 7,58-8,01 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 8,16 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=467,3$  (M+H).

## Схема XIII



Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-гідрокси-3,5-диметилбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (63).

До розчину 62 (отриманого з 53 і Fmoc-Cl) (600 мг, 1,22 ммоль) у безводному DMF (10 мл) додавали діетиламін (3 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 3 годин і розчинник упарювали. Отримане масло розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (8 мл), до розчину додавали 3,5-диметил-4-гідроксибензойну кислоту (0,302 г, 1,82 ммоль), НОВТ (338 мг, 2,5 ммоль) і EDC (0,456 г, 2,43 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $N_2$  протягом 18 годин. Розчинник концентрували під вакуумом і отримане масло розчиняли, в EtOAc, промивали 0,5N  $NaHSO_4$  (2 $\times$ ), насиченим  $NaHCO_3$  (2 $\times$ ) і насиченим сольовим розчином для одержання сирого продукту у вигляді білої твердої речовини (0,80 г). Миттєва хроматографія з елюцією MeOH/ $CH_2Cl_2$  (від 1/99 до 2/98 %) дала 380 мг (вихід 75 %) білої твердої речовини.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $SOCl_2$ )  $\delta$  1,06 (дд, 6H), 1,47 (с, 9H), 1,90-2,32 (м, 5H), 2,24 (с, 6H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,84-3,92 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 1H), 4,82-4,88 (м, 1H), 5,53-5,61 (м, 1H), 6,77-6,85 (м, 1H), 7,42 (с, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 17,53 хв. PX-MC ( $ES^+$ ):  $m/e=419,3$  (M+H).

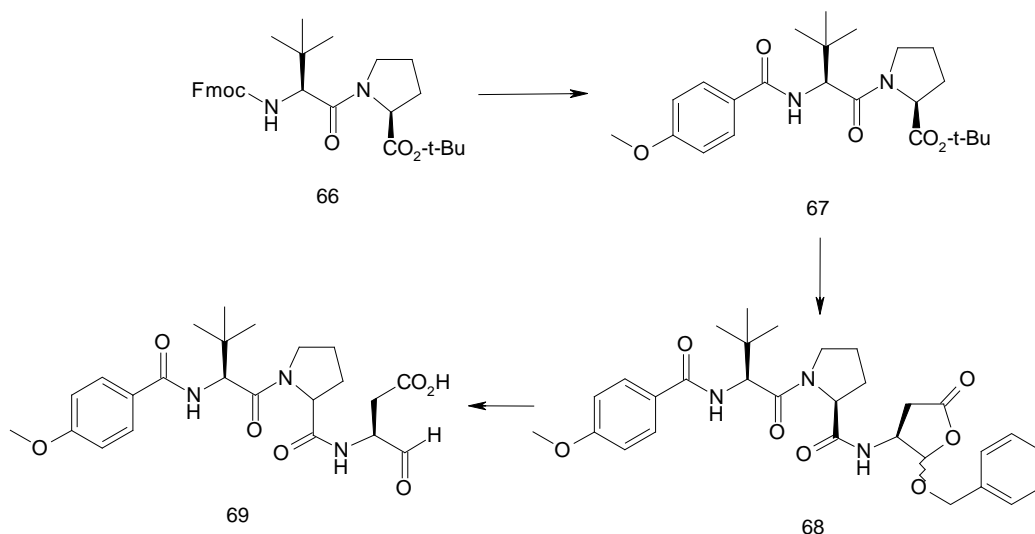
(2-Бензілоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-гідрокси-3,5-диметилбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (64).

Сполуку (64), зазначену в заголовку, у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (352 мг, вихід 72 %), одержували з 63 і 40 по способу, використаному для одержання 56.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  0,83-1,28 (м, 6H), 1,66-2,37 (м, 3H), 2,23 (с, 6H), 2,48-2,54 (м, 0,2H), 2,61 (ддд, 0,8H), 2,72 (ддд, 0,9H), 3,01-3,09 (м, 1H), 3,66-3,76 (м, 1H), 3,95-4,07 (м, 1H), 4,48-4,73 (м, 3H), 4,75-4,92 (м, 1H), 5,45-5,48 (м, 0,1H), 5,61-5,64 (м, 0,1H), 5,64-5,70 (м, 0,8H), 7,21-7,62 (м, 6H), 7,88-8,04 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 17,73 хв. PX-MC ( $ES^+$ ):  $m/e=552,3$  (M+H).

3-((1-[2-(4-Гідрокси-3,5-диметилбензоїламіно)-3-метилбутирил]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (65).

Зразок 64 у кількості 160 мг (0,29 ммоль) гідролізували по способу А (дивися схему XXIII) для одержання 13,1 мг (вихід 10 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 10,28 хв. PX-MC ( $ES^+$ ):  $m/e=462,2$  (M+H).

## Схема XIV



Трет-бутиловий ефір 1-[2-(2-9H-флуорен-9-ілацетиламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (66).

До розчину H-pro-OtBu (53) (1,033 г, 6,0 ммоль, II, Схема 5) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 мл) і DMF (5 мл) додавали Fmoc-tLeu-OH (2,337 г, 6,60 ммоль, I, Схема 5), HOBT (1,63 г, 12,1 ммоль) і EDC (2,30 г, 12,0 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, і залишок розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали для одержання біло-жовтої твердої речовини (3,65 г). Миттєва хроматографія з використанням EtOAc/гексанів (від 10/90 до 20/80 %) дала сполуку (66), зазначену в заголовку (2,25 г, вихід 74 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{COCl}_2$ )  $\delta$  1,09 (с, 9H) 7 1,47 (с, 9H), 1,79-2,28 (м, 3H), 3,62-3,72 (м, 1H), 3,76-3,83 (м, 1H), 4,18-4,43 (м, 4H), 5,48-5,67 (м, 1H), 7,28-7,44 (м, 4H), 7,55-7,64 (м, 2H), 7,72-7,82 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 11,95 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=507,3$  (M+H).

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (67).

До розчину 66 (0,503 г, 0,99 ммоль) у DMF (8 мл) додавали діетиламін (2,5 мл), розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години і розчинник упарювали. Отриманий залишок повторно концентрували з  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×). Отримане масло розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (9 мл) і DIEA (260 мкл, 1,49 ммоль) і додавали 4-метоксибензоїлхлорид (190 мг, 1,05 ммоль). Розчин перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 18 годин і розчинник концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2×), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали для одержання білої твердої речовини (0,529 г). Миттєва хроматографія на силікагелі з використанням MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (від 1/99 до 2/98 %) дала

сполуку, зазначену в заголовку (2,25 г, вихід 74 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,01 (с, 1,4H), 1,11 (с, 7,6H), 1,73-2,25 (м, 4H), 2,47-2,77 (м, 1H), 2,81 (дд, 0,7H), 2,91-3,11 (м, 0,3H), 3,61-4,03 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,29-4,49 (м, 1H), 4,49-5,00 (м, 5H), 5,46 (с, 0,15H), 5,58-5,73 (м, 0,85H), 6,94-7,04 (м, 2H), 7,27-7,41 (м, 4H), 7,61-7,73 (м, 1H), 7,74-7,84 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 13,10 хв.

(2-Бензоїлокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідін-2-карбонової кислоти (68).

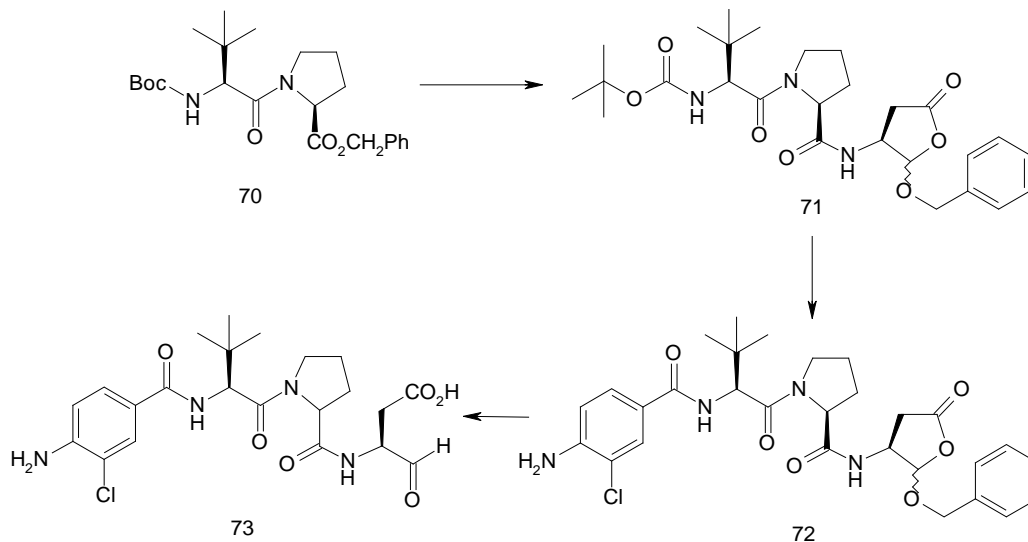
До розчину 67 (0,90 г, 1,74 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) додавали 2,6-лутидин (2,1 мл, 18,0 ммоль) і TMS-трифлат (2,3 мл, 11,9 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері  $\text{N}_2$  протягом 1,5 години. Отриману суміш розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промивали 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (2×) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали. Залишок розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , потім обробляли DIEA (0,6 мл, 3,5 ммоль) і 4-метоксибензоїлхлоридом (0,355 г, 2,09 ммоль) і перемішували в атмосфері  $\text{N}_2$  при кімнатній температурі протягом 18 годин. Сирий продукт очищали миттєвою хроматографією з елюцією  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (99/1) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (274 мг, вихід 28 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,01 (с, 1,4H), 1,11 (с, 7,6H), 1,73-2,25 (м, 4H), 2,47-2,77 (м, 1H), 2,81 (дд, 0,7H), 2,91-3,11 (м, 0,3H), 3,61-4,03 (м, 3H), 3,84 (с, 3H), 4,29-4,49 (м, 1H), 4,49-5,00 (м, 5H), 5,46 (с, 0,15H), 5,58-5,73 (м, 0,85H), 6,94-7,04 (м, 2H), 7,27-7,41 (м, 4H), 7,61-7,73 (м, 1H), 7,74-7,84 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 17,03, 17,39 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=552,3$  (M+H).

3-((1-[2-(4-Метоксибензоїламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідін-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (69).

Зразок 68 у кількості 117 мг (0,21 ммоль) гідролізували по способу С (дивися схему XXIII) для одержання 40 мг (вихід 41 %) сполуки, зазначеної

в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,16 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=462,3 (M+H).

Схема XV



Бензиловий ефір 1-(2-трет-бутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутирил)-піролідин-2-карбонової кислоти (70).

До суспензії H-pro-OBzl.HCl (2,00 г, 8,66 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) додавали DIEA (2,25 мл, 12,92 ммоль) для одержання безбарвного розчину. Додавали Boc-tLeu-OH (1,95 г, 9,52 ммоль), HOBT (1,76 г, 13,03 ммоль) і EDC (2,49 г, 12,95 ммоль) і розчин перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, розчиняли в EtOAc і промивали H<sub>2</sub>O, 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2×), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином. Сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (3,57 г, вихід 99 %), <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, COCl<sub>2</sub>) δ 0,99 (с, 9H), 1,40 (с, 9H), 1,88-2,33 (м, 4H), 3,58-3,90 (м, 2H), 4,21-4,35 (д, 1H), 4,53-4,66 (м, 1H), 5,04-5,38 (м, 3H), 7,14-7,42 (м, 5H). РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=419,4 (M+H).

Трет-бутиловий ефір (1-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-карбоніл]-2,2-диметилпропил)-карбамінової кислоти (71).

Зразок 70 у кількості 871 мг (2,08 ммоль) розчиняли в MeOH (15 мл) і додавали 10 % Pd/C (200 мг). Суспензію перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> протягом 1 години, потім фільтрували через целіт і розчинник упарювали. Отриманий залишок вводили в реакцію з 40 у відповідності із процедурою, використаною для одержання 56, для одержання 889 мг (вихід 71 %) сполуки, зазначеної в заголовку (71). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,78-2,18 (м, 4H), 2,29-2,49 (м, 2H), 2,76-3,04 (м, 1H), 3,50-3,70 (м, 1H), 3,70-3,85 (м, 1H), 4,20-4,37 (м, 1H), 4,49-4,78 (м, 3H), 4,78-4,98 (м, 1H), 5,12-5,26 (м, 1H), 5,40-5,59 (м, 1H), 7,10-7,78 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 11,17 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=518,3 (M+H).

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідин-2-карбонової кислоти (72).

Розчин 456 мг (0,088 ммоль) 71 у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) обробляли безводною TFA (5 мл), потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 години й упарювали досуха. Залишок повторно концентрували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) і сушили потім під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), охолоджували до 0 °C, після чого обробляли DIEA (1,3 мл, 8 екв., 2,46 ммоль) і потім 4-аміно-3-хлорбензойною кислотою (202 мг, 1,17 ммоль), HOBT (183 мг, 1,35 ммоль) і EDC (279 мг, 1,45 ммоль). Отриманій суміші давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали дистильованою водою (3×), 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2×), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали для одержання залишку, який очищали миттєвою хроматографією при елюції CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (від 99/1 до 97/3 %), що дало 265 мг (вихід 57 %) сполуки (72), зазначеної в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,91-1,24 (м, 9H), 1,70-2,27 (м, 4H), 2,47-2,85 (м, 1,5H), 2,99-3,13 (м, 0,5H), 3,39-3,53 (м, 0,5H), 3,60-3,78 (м, 1,5H), 3,85-4,04 (м, 1H), 4,24-4,47 (м, 2H), 4,53-4,97 (м, 4H), 5,46 (с, 0,3H), 3,88-4,02 (м, 0,1H), 5,60-5,69 (м, 0,6H), 6,80 (д, 1H), 7,22-7,77 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,90, 16,23 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=571,2 (M+H).

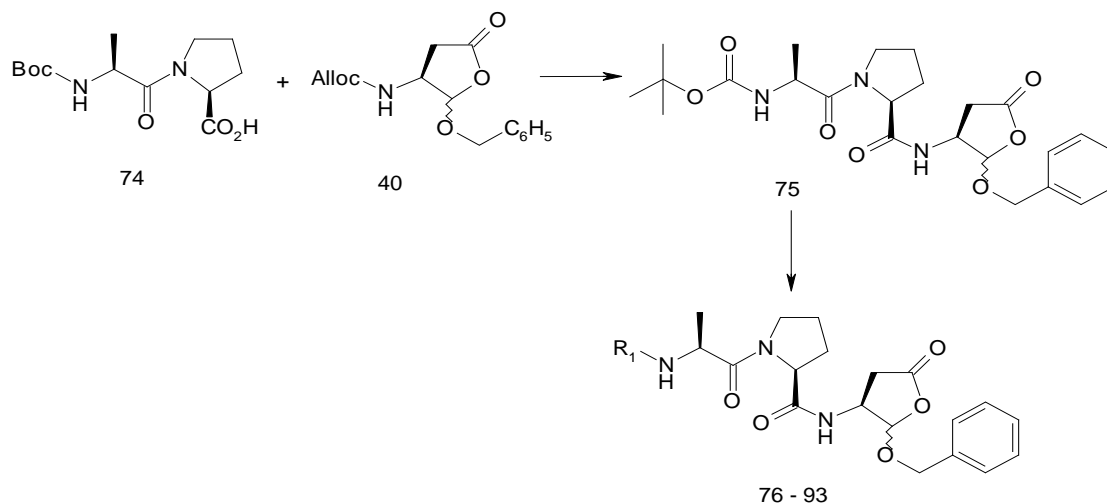
3-({1-[2-(4-Дміно-3-хлорбензоїламіно)-3,3-диметилбутирил]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (73).



Зразок 72 у кількості 40 мг (0,07 ммоль) гідролізували по способу А (дивися схему XXIII) для одержання 25 мг (вихід 74 %) сполуки, зазначеної

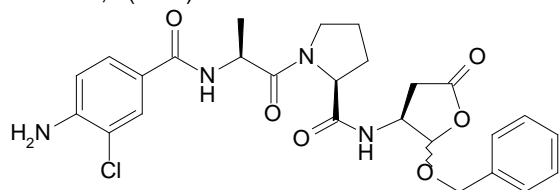
в заголовку. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 10,66 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=481,3 (M+H).

Схема XVI



Трет-бутиловий ефір {2-[2-(2-бензоїлоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти (75).

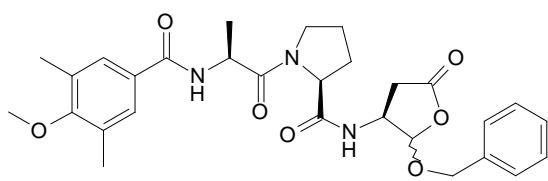
До розчину 40 (6,69 г, 23,0 ммоль) у безводному CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> додавали 1,3-диметилбарбітурову кислоту (DMBA) (3,97 г, 25,4 ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (1/12 г, 0,97 ммоль). Розчин перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> при кімнатній температурі протягом 15 хв., охолоджували до 0 °С, потім додавали Bocala-pro-OH (BaChem) (5,087 г, 17,8 ммоль), НОВТ (3,60 г, 26,7 ммоль) і EDC (5,12 г, 26,7 ммоль). Отриманому розчину давали нагрітися до кімнатної температури і перемішували його в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 18 годин. Розчинник концентрували під вакуумом, залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2×), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним NaHSO<sub>4</sub> і упарювали для одержання жовтогарячого масла (12,23 г). Миттєва колонкова хроматографія на силікагелі з використанням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc (від 80/20 до 60/40) дала сполуку 75, зазначену в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (7,28 г, вихід 86 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,19-1,31 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,69-2,29 (м, 4H), 2,45-2,67 (м, 0,9H), 2,71-2,86 (м, 0,5H), 2,99-3,10 (м, 0,6H), 3,49-3,84 (м, 2H), 4,24-4,45 (м, 2,5H), 4,57-4,73 (м, 1,5H), 4,76-4,92 (м, 1H), 5,45 (с, 0,45H), 5,63-5,68 (м, 0,55H), 7,25-7,40 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,99, 16,33 хв. РХ-МС(ES<sup>+</sup>): m/e=476,3 (M+H).



76

(2-Бензоїлоксі-5-оксо-тетрагідрофуран-3-іл)-амід [1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (76).

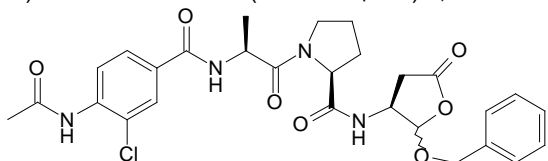
Зразок 75 у кількості 1,899 г (3,99 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) обробляли безводною TFA (5 мл), потім перемішували при кімнатній температурі в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 1 години й упарювали до суха. Залишок повторно концентрували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×) і сушили потім під вакуумом. Отриманий залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл), охолоджували до 0 °С, після чого обробляли DIEA (5,6 мл, 8 екв., 32,1 ммоль), 4-аміно-3-хлорбензойною кислотою (0,910 г, 5,3 ммоль), НОВТ (0,824 г, 6,1 ммоль) і EDC (1,197 г, 6,23 ммоль). Отриману суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали дистильованою водою (3×), 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2×), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали для одержання залишку, який очищали миттєвою хроматографією при використанні CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (від 99/1 до 97/3 %). Сполуку, зазначену в заголовку, було отримано у вигляді білої твердої речовини (1,221 г, вихід 58 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,15 (д, 0,25H), 1,29-1,60 (м, 2,75H), 2,41-2,54 (м, 0,5H), 2,55-2,70 (м, 0,5H), 2,77 (дд, 0,5H), 3,03 (ддд, 0,5H), 3,59-3,75 (м, 1H), 3,75-3,98 (м, 1H), 4,26-5,01 (м, 5H), 5,41-5,57 (м, 1H), 5,60-5,76 (м, 0,5H), 6,70-6,92 (м, 0,5H), 7,15-7,48 (м, 5H), 7,48-7,68 (м, 1H), 7,68-7,88 (м, 1H), 8,15-8,34 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 14,44, 14,89 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=529,3 (M+H).



77

(2-Бензоїлоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонову кислоту (77) синтезували з 75 і 3,5-диметил-4-метоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, і одержали сполуку, зазначену в заголовку (1,18 г, вихід 44 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,40 (м, 3H), 1,67-2,41 (м, 4H), 2,28 (с, 6H), 2,48 (ddd, 0,5H), 2,62 (дд, 0,5H), 2,78 (ddd, 0,5H), 3,04 (ddd, 0,5H), 3,62-3,94 (м, 3H), 3,71 (с, 3H), 4,21-4,51 (м, 2H), 4,59-4,85 (м, 4H), 5,46 (с, 0,25H), 5,52 (с, 0,25H), 5,63 (д, 0,4H), 5,67 (д, 0,1H), 7,17-7,45 (м, 5H), 7,45-7,65 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,06, 15,39 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=538$  (M+H).

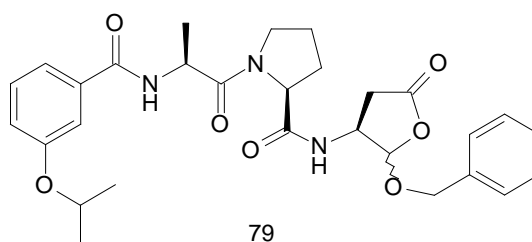
Одержання 4-ацетиламіно-3-хлорбензойної кислоти: до розчину 4-аміно-3-хлор-бензойної кислоти (10,0 г, 58,3 ммоль) у безводному THF (100 мл) додавали хлорангідрид оцтової кислоти (20,7 мл, 291,1 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Розчинник упарювали, продукт осаджували з гексанів, потім фільтрували і сушили для одержання білої твердої речовини (11,73 г, вихід 94 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2,28 (с, 3H), 7,92 (дд, 1H), 7,99-8,16 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 7,84 хв.



78

(2-Бензілоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (78).

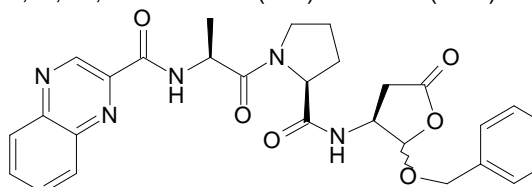
Одержували з 75 і 4-ацетиламіно-3-хлорбензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (146 мг, вихід 19 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,28-1,52 (м, 3H), 1,68-2,38 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,41-2,88 (м, 1,5H), 2,96-3,10 (м, 0,5H), 2,96-3,10 (м, 0,5H), 3,43-3,75 (м, 1H), 3,80-3,96 (м, 1H), 4,25-5,00 (м, 0,5H), 5,42-5,54 (м, 0,5H), 5,63-5,78 (м, 0,5H), 7,13-7,48 (м, 0,5H), 7,79-8,14 (м, 2,5H), 8,56-8,70 (м, 0,5H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 8,64 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=571,2$  (M+H).



79

(2-Бензілоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-ізопропоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (79).

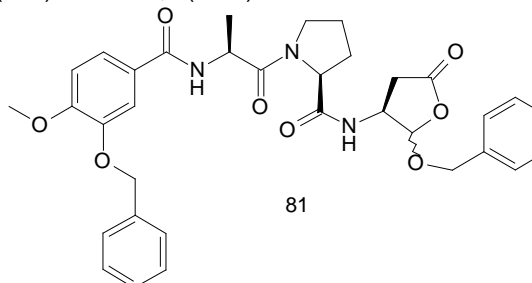
Одержували з 75 і 3-ізопропоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (120 мг, вихід 58 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,27 (д, 6H), 1,33-1,52 (м, 3H), 1,69-2,31 (м, 4H), 2,49 (дд, 0,3H), 2,63 (дд, 0,7H), 2,78 (дд, 0,7H), 3,03 (дд, 0,3H), 3,43-3,73 (м, 1H), 3,78-3,94 (м, 1H), 4,27-4,47 (м, 2H), 4,47-4,87 (м, 4H), 5,47 (с, 0,7H), 5,53 (д, 0,3H), 5,64 (д, 0,8H), 5,72 (д, 0,2H), 6,98-7,12 (м, 1H), 7,19-7,47 (м, 9H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 14,54, 14,85 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=538$  (M+H).



80

{2-[2-(2-Бензілоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-амід хіноксалін-2-карбонової кислоти (80).

Одержували з 75 і 2-хіноксалінкарбонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (122 мг, вихід 60 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,12-1,67 (м, 3H), 1,68-2,34 (м, 4H), 2,35-2,70 (м, 0,85H), 2,70-2,95 (м, 0,75H), 3,06 (дд, 0,4H), 3,41-3,49 (м, 2H), 4,18-5,03 (м, 6H), 5,47 (д, 0,5H), 5,55 (д, 2H), 5,67 (дд, 1H), 5,71 (дд, 0,3H), 7,03-7,53 (м, 5H), 7,80-8,06 (м, 2H), 8,06-8,34 (м, 2H), 9,43-9,48 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 9,06 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=532,3$  (M+H).



81

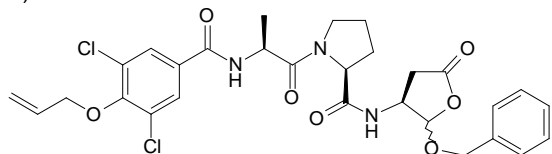
(2-Бензілоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-бензілоксі-4-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (81).

Одержували з 75 і 3-бензілоксі-4-метоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержан-

ня сполуки, зазначеної в заголовку (142 мг, вихід 58 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  1,14 (д, 0,3H), 1,27-1,52 (м, 2,7H), 1,66-2,30 (м, 4H), 2,47 (дд, 0,4H), 2,59 (дд, 0,6H), 2,77 (дд, 0,6H), 3,02 (дд, 0,4H), 3,41-3,72 (м, 1H), 3,72-3,99 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,19-4,86 (м, 5H), 4,99-5,15 (м, 2H), 5,45 (м, 0,8H), 5,65 (м, 1,2H), 6,98 (дд, 1H), 7,11-7,63 (м, 12H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 12,28, 12,44 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=616,3$  (M+H).

4-Алілокси-3,5-диметилбензойна кислота.

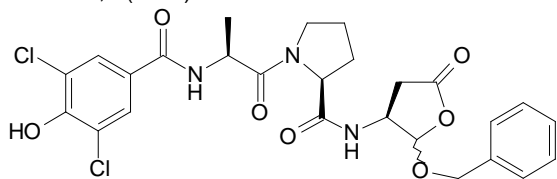
Суміш 4-гідрокси-3,5-диметилбензойної кислоти (3,32 г, 20 ммоль), бромистого алілу (7,26 г, 60 ммоль), хлористого бензилтриетиламонію (455 мг, 2 ммоль) і  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (6,9 г, 50 ммоль) у DMF (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш розводили етилацетатом (200 мл), промивали водою, насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали під вакуумом для одержання 5,3 г ефіру у вигляді масла. Ефір кип'ятили зі зворотним холодильником з  $\text{NaOH}$  (5 г, 125 ммоль) у воді/метанолі (50 мл, 50 мл) протягом 6 годин. Суміш упарювали під вакуумом для видалення метанолу й отриманий розчин розводили водою (200 мл), промивали етилацетатом/гексаном (30 мл, 70 мл). Водний шар підкисляли при 0 °C концентрованим розчином  $\text{HCl}$  до pH 2. Осад, що утворився, збирали фільтрацією і промивали водою, сушили під глибоким вакуумом для одержання 3,86 г (вихід 94 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,33 (с, 6H), 4,35-4,37 (м, 2H), 5,28-5,30 (м, H), 5,42-5,46 (м, H), 6,07-6,15 (м, H), 7,79 (с, 2H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 11,28 хв. РХ-МС:  $m/z=205$  (M-H $^+$ ).



82

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-алілокси-3,5-дихлорбензоїламіно)пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (82).

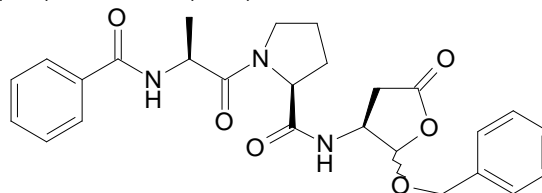
Одержували з 75 і 4-алілокси-3,5-дихлорбензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (208 мг, вихід 47 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,05-1,58 (м, 3H), 1,68-3,21 (м, 7H), 3,39-3,90 (м, 3H), 4,05-5,01 (м, 6H), 5,22-5,62 (м, 3H), 6,04-6,25 (м, 1H), 6,94-7,63 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 9,69, 9,89 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=604,2$  (M+H).



83

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксибензоїламіно)пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (83).

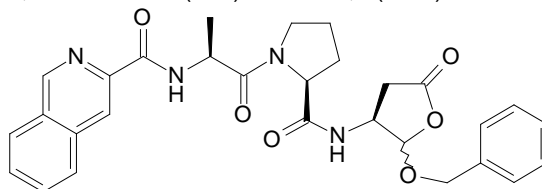
Зразок 82 у кількості 140 мг (0,23 ммоль) розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 мл) і обробляли DMBA (35,4 мг, 0,26 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (32 мг, 0,028 ммоль). Розчин перемішували при 0 °C протягом 15 хв., нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин, потім розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  і промивали водою (2×) і насиченим сольовим розчином. Розчинник концентрували під вакуумом і залишок очищали миттєвою хроматографією на силікагелі з використанням  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (від 1/99 до 3/97) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (93,2 мг, вихід 71 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,16 (д, 0,25H), 1,28-1,49 (м, 2,75H), 1,63-2,33 (м, 4H), 2,48 (дд, 0,4H), 3,39-3,59 (м, 0,2H), 3,60-3,73 (м, 0,8H), 3,73-3,96 (м, 1H), 4,24-4,48 (м, 2H), 4,57-4,92 (м, 7H), 5,44 (с, 0,4H), 5,50 (д, 0,4H), 5,64 (д, 0,8H), 5,75 (д, 0,5H), 7,16-7,43 (м, 5H), 7,78-7,89 (м, 1,6H), 8,40-8,63 (м, 0,4H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 11,57, 11,82 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=564,1$  (M+H).



84

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-(2-бензоїламінопропіоніл)-піролідін-2-карбонової кислоти (84).

Одержували з 75 і бензоїлхлориду відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла (8 мг, 38 % вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,35-1,54 (м, 3H), 1,72-2,30 (м, 4H), 2,42-2,70 (м, 1,3H), 2,74-2,84 (м, 0,5H), 3,03 (дд, 0,2H), 3,41-3,75 (м, 2H), 3,81-3,96 (м, 1H), 4,22-4,86 (м, 4H), 5,46 (с, 0,3H), 5,51-5,54 (м, 0,1H), 5,66 (д, 0,5H), 5,72 (д, 0,1H), 7,20-7,57 (м, 7H), 7,77-7,89 (м, 2H), 8,42-8,67 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,23, 15,67 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=481,2$  (M+H).

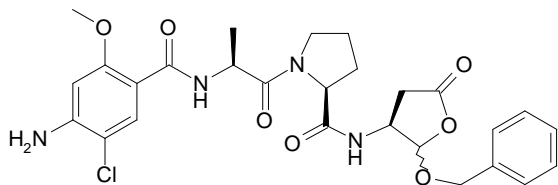


85

{2-[(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбамоіл]-піролідін-1-іл}-1-метил-2-оксоетил}-амід ізохінолін-1-карбонової кислоти (85).

Одержували з 75 і 1-ізохінолінкарбонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (732 мг, вихід 53 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  1,22-1,56 (м, 3H), 1,70-2,34 (м, 4H), 2,43-2,71 (м, 0,9H), 2,73-2,89 (м, 0,5H), 3,06 (дд, 0,6H), 3,42-3,81 (м, 2H), 3,84-4,01 (м, 1H), 4,29-5,00

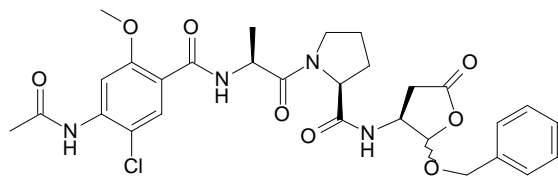
(м, 5H), 5,47 (д, 0,65H), 5,55 (с, 0,3H), 5,67 (д, 0,8H), 5,72 (д, 0,25H), 7,21-7,43 (м, 5H), 7,49-7,83 (м, 2,8H), 7,88-8,04 (м, 1,8H), 8,45-8,54 (м, 0,8H), 8,97-9,06 (м, 0,6H). Аналітична ВЕРХ (суміш 2 діастереомерів) 15,71, 16,04 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=531,2 (M+H).



86

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (86).

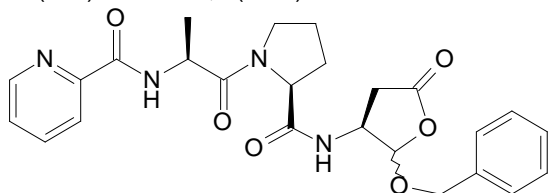
Одержували з 75 і 4-аміно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (330 мг, вихід 61 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,22 (д, 0,25H), 1,29-1,50 (м, 0,75H), 1,68-2,36 (м, 4H), 2,38-2,89 (м, 1,5H), 2,94-3,14 (м, 0,5H), 3,37-3,98 (м, 6H), 4,27-4,98 (м, 6H), 5,44-5,50 (м, 0,4H), 5,53-5,56 (с, 0,1H), 5,60-5,75 (м, 0,5H), 6,50 (с, 1H), 7,17-7,45 (м, 4H), 7,73-7,90 (м, 1H), 8,49-8,70 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 16,39, 16,82 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=559,2 (M+H).



87

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (87).

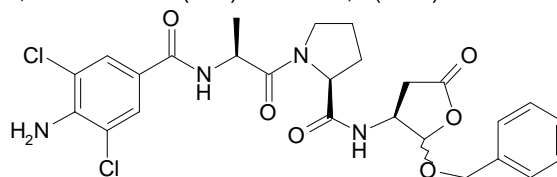
Одержували з 75 і 4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (364 мг, вихід 64 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,20-1,27 (м, 0,25), 1,35-1,49 (м, 0,75H), 1,72-2,30 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,42-2,58 (м, 0,6H), 2,59-2,68 (м, 0,5H), 2,73-2,86 (м, 0,7H), 2,99-3,11 (м, 0,7H), 3,41-4,07 (м, 5H), 4,29-4,97 (м, 5H), 4,79-5,56 (м, 0,5H), 5,65-5,73 (м, 0,5H), 7,18-7,44 (м, 4,3H), 7,90-8,09 (м, 2H), 8,71-8,85 (м, 0,7H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,61, 16,01 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e= 601,1 (M+H).



88

{2-[2-(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-амід піридин-2-карбонової кислоти (88).

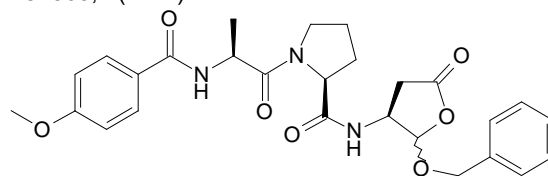
Одержували з 75 і піридин-2-карбонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (233 мг, вихід 42 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,30-1,59 (м, 3H), 1,68-2,36 (м, 4H), 2,39-2,57 (м, 0,6H), 2,57-2,69 (м, 0,35H), 2,71-2,87 (м, 0,4H), 3,05 (дд, 0,65H), 3,39-3,93 (м, 3H), 4,24-4,99 (м, 5H), 5,49-5,55 (м, 0,8H), 5,63-5,77 (м, 1,2H), 7,17-7,46 (м, 5H), 7,49-7,60 (м, 1H), 7,89-7,99 (м, 1H), 8,03-8,12 (м, 1H), 8,58-8,67 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 8,63 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=481,3 (M+H).



89

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (89).

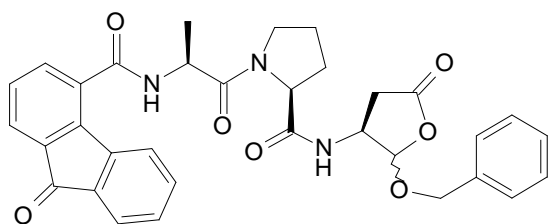
Одержували з 75 і 3,5-дихлор-4-амінобензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (162 мг, вихід 70 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,21-1,58 (м, 3H), 1,58-2,37 (м, 4H), 2,37-3,13 (м, 2H), 3,43-3,74 (м, 1,5H), 3,77-3,94 (м, 1H), 4,28-4,51 (м, 1,5H), 4,50-5,01 (м, 3H), 5,41-5,77 (м, 1H), 7,15-7,49 (м, 5H), 7,66-7,88 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 8,36 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=563,2 (M+H).



90

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (90).

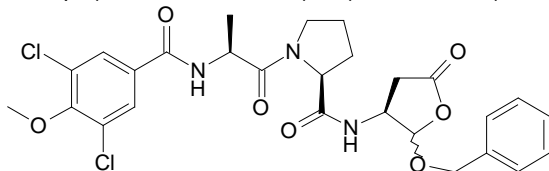
Одержували з 75 і 4-метоксибензоїлхлориду відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (404 мг, 50 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,19 (д, 0,3H), 1,29-1,58 (м, 2,7H), 1,58-2,38 (м, 4H), 2,43-2,69 (м, 1H), 2,74-2,86 (м, 0,6H), 2,99-3,11 (м, 0,4H), 3,39-3,75 (м, 1,5H), 3,77-3,94 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,29-4,94 (м, 4,5H), 5,45-5,55 (м, 4,5H), 5,63-5,71 (м, 0,5H), 5,73 (д, 0,1H), 6,85-7,09 (м, 2H), 7,19-7,44 (м, 4H), 7,73-7,92 (м, 2H), 8,26-8,44 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 15,18, 15,65 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=510,2 (M+H).



91

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-{2-[(9-оксо-9Н-флуорен-4-карбоніл)-аміно]-пропіоніл}-піролідин-2-карбонової кислоти (91).

Одержували з 75 і 9-оксо-9Н-флуоренкарбонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (403 мг, вихід 44 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38-1,59 (м, 3H), 1,75-2,37 (м, 4H), 2,43-2,59 (м, 0,65H), 2,59-2,72 (м, 0,35H), 2,79-2,89 (м, 0,35H), 3,01-3,11 (м, 0,65H), 3,68-3,86 (м, 1H), 3,92-4,09 (м, 1H), 4,35-5,03 (м, 7H), 5,42-5,90 (м, 1H), 7,06-8,00 (м, 12H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 12,30 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=582,1$  (M+H).

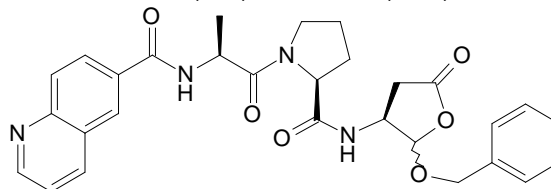


92

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-{2-[(3,5-дихлор-4-метоксибензоїл)-аміно]-пропіоніл}-піролідин-2-карбонової кислоти (92).

Одержували з 75 і 3,5-дихлор-4-метоксибензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержан-

ня сполуки, зазначеної в заголовку (364 мг, вихід 46 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,17 (д, 0,25H), 1,28-1,53 (м, 2,75H), 1,64-2,33 (м, 4H), 2,39-2,94 (м, 1,5H), 2,94-3,12 (м, 0,5H), 3,41-3,74 (м, 2H), 3,74-4,00 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 4,26-5,02 (м, 5H), 5,42-5,81 (м, 1H), 7,08 (д, 0,4H), 7,21-7,43 (м, 4,6H), 7,53-7,69 (м, 0,8H), 7,85-7,97 (м, 1,2H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 10,79 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=578,2$  (M+H).

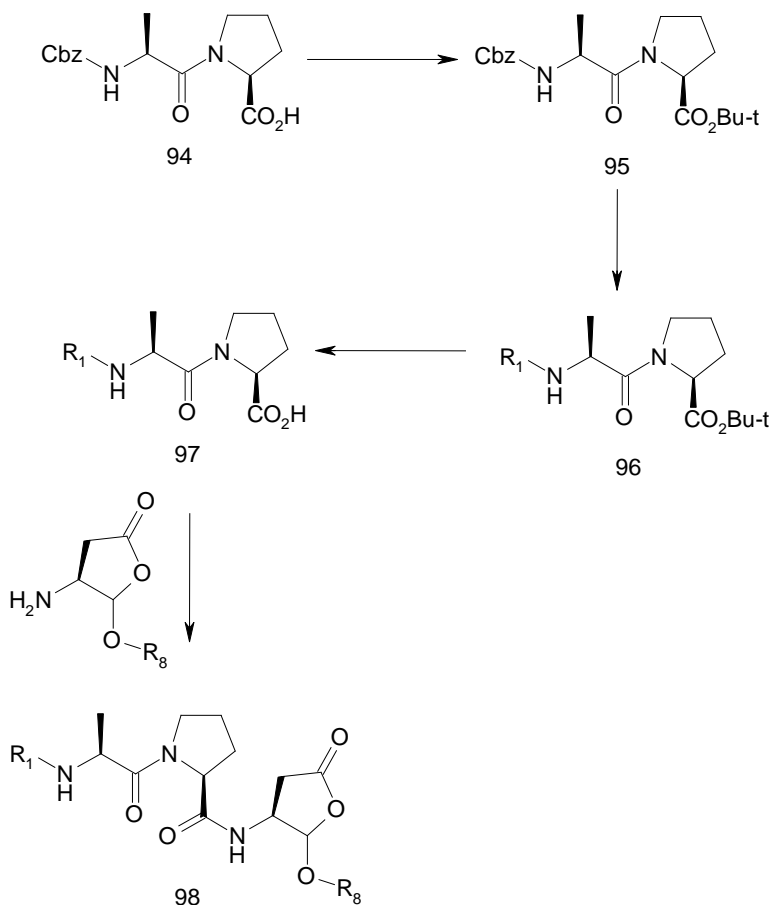


93

{2-[(2-Бензоїлокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбамойл]-піролідин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-амід хінолін-6-карбонової кислоти (93).

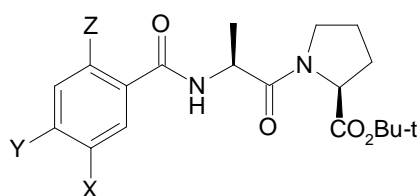
Одержували з 75 і 6-хінолінкарбонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 76, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (344 мг, вихід 71 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,11-1,58 (м, 3H), 1,69-2,40 (м, 4H), 2,42-3,15 (м, 2H), 3,80-4,01 (м, 1H), 4,29-4,99 (м, 5H), 5,44-5,54 (м, 0,5H), 5,63-5,73 (д, 0,4H), 5,73-5,79 (д, 0,1H), 7,18-7,43 (м, 5H), 7,56-7,67 (м, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,13-8,25 (м, 1H), 8,40-8,56 (м, 2H), 8,88-8,99 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) (суміш 2 діастереомерів) 10,27, 10,50 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=531,2$  (M+H).

## Схема XVII



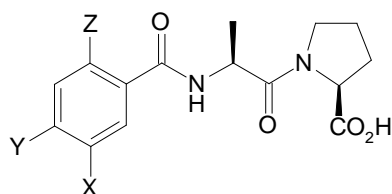
Трет-бутиловий ефір 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіоніл)-піролідин-2-карбонової кислоти (95).

Одержували по способу, описаному Pierre Chevallet, Patrick Garrouste, Barbara Malawaska і Jean Martinez у Tetrahedron Letters, Vol, 34, pp, 7409-7412 (1993). Суміш Cbz-ala-pro-OH (10,0 г, 31,2 ммоль), бромистого трет-бутилу (180 г, 1,31 мл), хлористого бензилтриетиламонію (7,11 г, 31,2 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (180 г, 1,30 мл) у N,N-диметилацетаміді (DMA) (225 мл) перемішували при 55 °C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили одним літром суміші льоду і води, екстрагували етилацетатом (200 мл × 3). Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали під вакуумом для одержання 14 г масла, яке очищали хроматографією з використанням гексану/етилацетату (від 95/5 до 50/50) для одержання 11,73 г (вихід 99,7 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді прозорого масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,25-1,50 (м, 12H), 1,85-2,25 (м, 4H), 3,42-3,70 (м, 2H), 4,25-4,57 (м, 2H), 5,07-5,11 (м, 2H), 5,69 (д, H), 7,28-7,38 (м, 5H); час затримки при аналітичній ВЕРХ 11,07 хв. LC-MS: m/z=377 (M+H<sup>+</sup>).



96b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

96c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O



97b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H

97c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (96a).

До розчину 95 (10,50 г, 27,9 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали суспензію 10 % Pd/C (5,00 г) у EtOAc (50 мл). Суміш перемішували в атмосфері H<sub>2</sub> протягом 48 годин, фільтрували через целіт і

розчинник упарювали для одержання виходу воскоподібної твердої речовини. Її розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) і  $\text{DMF}$  (50 мл) і розчин охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ . Додавали 4-аміно-3-хлорбензойну кислоту (5,82 г, 27,2 ммоль), DIEA (14,58 мл, 83,7 ммоль), HOBT (3,77 г, 27,9 ммоль) і EDC (6,68 г, 34,8 ммоль) і розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. і потім при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш розводили  $\text{EtOAc}$ , промивали  $\text{NaHSO}_4$  (2х), 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (2х) і насиченим сольовим розчином, потім сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й упарювали. Сирий продукт очищали миттєвою колонковою хроматографією, використовуючи  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (від 99/1 до 97/3 %) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (7,75 г, вихід 70 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,27-1,67 (м, 12H), 1,82-2,14 (м, 4H), 3,48-3,85 (м, 2H), 4,26-4,53 (м, 3H), 4,81-4,98 (м, 1H), 6,71 (д, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,50 (дд, 1H), 7,75 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 10,83 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=396,3$  ( $\text{MH}^+$ ).

1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонова кислота (97a).

Одержували з 96a обробкою  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Після завершення реакції розчинник видаляли під вакуумом і залишок повторно концентрували з толуолу. Отриманий залишок сушили під вакуумом до постійної ваги.

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (96b).

Одержували з 95 і 4-ацетиламіно-3-хлорбензойної кислоти за способом, використаним для одержання 96a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (9,18 г, вихід 77 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,30-1,62 (м, 12H), 1,85-2,16 (м, 3H), 2,16-2,44 (м, 1H), 2,27 (с, 3H), 3,47-3,83 (м, 2H), 4,34-4,54 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 7,27-7,39 (м, 1H), 7,59-7,71 (м, 2H), 7,83-7,97 (м, 1H), 8,47 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 9,43 хв.

1-[2-(4-Ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонова кислота (97b).

Одержували з 96b обробкою  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Після завершення реакції розчинник видаляли під вакуумом і залишок повторно концентрували з толуолу. Отриманий залишок сушили під вакуумом до постійної ваги.

4-Ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензойна кислота.

Метилловий ефір 4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензойної кислоти (2,09 г, 8,11 ммоль) розчиняли в  $\text{MeOH}$  (110 мл), додавали розчин  $\text{LiOH}$  (25,48 ммоль у 30 мл, 1:1  $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$ ) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник концентрували під вакуумом, додавали  $\text{EtOAc}$ , органічну фазу промивали 0,5N  $\text{HCl}$  і потім екстрагували насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2х). Водну фазу підкисляли 12N  $\text{HCl}$  до pH 1 і отриманий преципітат екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Об'єднані екстракти сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували й упарювали для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (0,933 г, вихід 50 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,31 (с, 3H), 4,10 (с, 3H), 7,78-7,92 (розш.

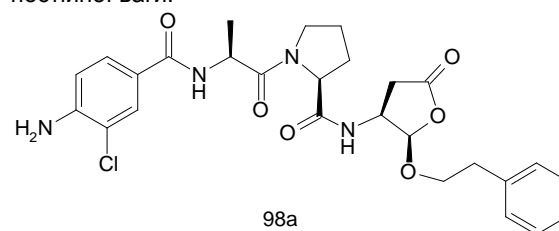
с, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,45 (с, 1H). Аналітична ВЕРХ 5,62 хв.

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (96с).

До розчину 95 (1,534 г, 4,07 ммоль) у  $\text{MeOH}$  (40 мл) додавали 10 %  $\text{Pd/C}$  (650 мг) і суміш перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом 2 годин. Суспензію фільтрували через целіт і упарювали для одержання жовтого масла. Це масло вводили в реакцію з 4-ацетил-5-хлор-2-метоксибензойною кислотою і проводили процедуру, використану для одержання 96a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (497 мг, вихід 52 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,46 (д, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,80-2,01 (м, 3H), 2,19-2,40 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 3,58-3,72 (м, 1H), 3,78-3,89 (м, 1H), 3,98-4,09 (с, 3H), 4,31-4,45 (с, 1H), 4,78-4,95 (м, 1H), 7,89-8,10 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 11,31 хв.

1-[2-(4-Ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонова кислота (97с).

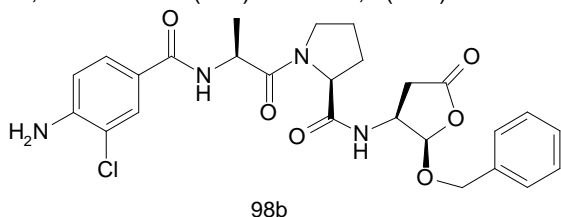
Одержували з 96с обробкою  $\text{TFA}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Після завершення реакції розчинник видаляли під вакуумом і залишок повторно концентрували з толуолу. Отриманий залишок сушили під вакуумом до постійної ваги.



(5-Оксо-2-фенетиллокситетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (97с).

До розчину алілового ефіру (5-оксо-2-фенетиллокситетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти (194 мг, 0,54 ммоль) (отриманого, як описано для (40)), з використанням фенілетилового спирту) у безводному  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали  $\text{DMBA}$  (196 мг, 1,26 ммоль) і  $\text{Pd(PPh}_3)_4$  (32 мг, 0,03 ммоль). Розчин перемішували протягом 15 хв. і додавали розчин 97a (отриманого з 96a обробкою  $\text{TFA}$  у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (166 мг, 0,49 ммоль), DIEA (680 мкл, 3,90 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) і потім HOBT (98 мг, 0,73 ммоль) і EDC (122 мг, 0,63 ммоль). Розчин перемішували при  $0^\circ\text{C}$  протягом 15 хв. і потім при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник видаляли під вакуумом, залишок розчиняли в  $\text{EtOAc}$ , потім промивали 0,5N  $\text{NaHSO}_4$  (2х), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2х) і насиченим сольовим розчином. Сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали для одержання жовтогарячої твердої речовини, яку очищали миттєвою колонковою хроматографією з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (від 99/1 до 97/3 %) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (190 мг, вихід 73 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,29 (д, 0,6H), 1,41 (д, 2,4H), 1,78 (м, 1H), 2,08 (м, 3H), 2,56 (м, 1H), 2,77 (дд, 1H), 2,94 (т, 2H), 3,53 (м, 0,3H), 3,67 (м, 0,8H), 3,85 (м, 2H), 3,96-4,08 (м, 1H), 4,40 (м,

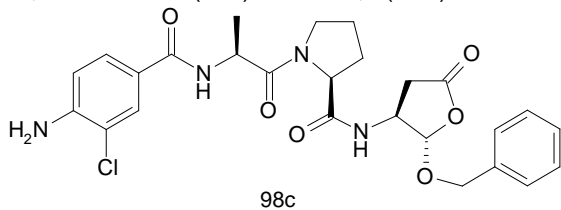
2H), 4,62 (м, 1H), 4,67-4,79 (м, 1H), 5,57 (д, 0,7H), 5,60 (д, 0,3H), 6,78 (дд, 1H), 7,21 (м, 5H), 7,58 (м, 1H), 7,79 (м, 1H), 8,26 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 14,52 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=543,2 (MH<sup>+</sup>).



98b

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98b)

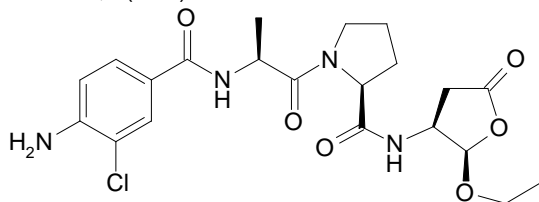
Одержували із син-діастереомеру алілового ефіру (2-бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (40) і 97а, за способом, який використовували для 98а. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді біло-жовтої твердої речовини (720 мг, вихід 51 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,16 (д, 0,5H), 1,40 (д, 2,5H), 1,64-2,25 (м, 4H), 2,61 (дд, 1H), 2,79 (дд, 1H), 3,37-3,59 (м, 1H), 3,59-3,74 (м, 1H), 3,77-3,92 (м, 1H), 4,29-4,47 (м, 1H), 4,47-5,02 (м, 4H), 5,48 (с, 0,5H), 5,66 (д, 1H), 5,68 (д, 0,5H), 6,79 (д, 1H), 7,17-7,52 (м, 5H), 7,48-7,62 (м, 1H), 7,68-7,83 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ 15,98 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=529,2 (MH<sup>+</sup>).



98c

(2-Бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98c)

Одержували з анти-алілового ефіру (2-бензілокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (40) і 97а, для анти-діастереомеру (186,6 мг, вихід 46 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,30-1,52 (м, 3H), 1,76-2,33 (м, 4H), 2,41-2,59 (м, 1H), 2,90 (дд, 0,15H), 3,04 (дд, 0,85H), 3,44-3,75 (м, 1,5H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,27-4,42 (м, 2H), 4,42-4,56 (м, 0,5H), 4,56-4,86 (м, 4H), 5,42-5,55 (м, 1H), 6,79 (д, 1H), 7,21-7,42 (м, 4,6H), 7,54-7,63 (м, 1,4H), 7,76-7,83 (м, 0,65H), 8,60-8,68 (м, 0,35H). Аналітична ВЕРХ 15,19 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=529,3 (MH<sup>+</sup>).



98d

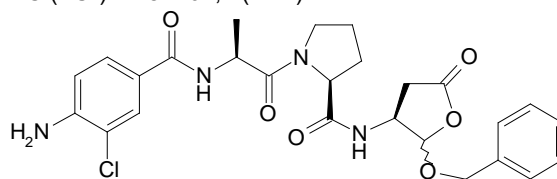
Аліловий ефір 2-(етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для (40), з використанням етанолу.

Хроматографія з використанням гексану/етилацетату (від 95/5 до 80/20) дала 0,94 г анти-алілового ефіру 2-(етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (з більш високою відн. рухл.), 1,96 г син-діастереомеру (з меншою відн. рухл.) і 8,08 г суміші діастереомерів (сумарний вихід 60 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) для анти-діастереомеру δ 1,13-1,31 (м, 3H), 2,31-2,45 (м, 1H), 2,92-3,08 (м, 1H), 3,52-3,72 (м, 1H), 3,78-3,92 (м, 1H), 4,10-4,25 (м, 1H), 4,45-4,70 (м, 2H), 5,00 (розш. с, 1H), 5,12-5,45 (м, 3H), 5,80-5,95 (м, 1H); для син-діастереомеру 1,13-1,35 (м, 3H), 2,38-2,50 (м, 1H), 2,75-2,92 (м, 1H), 3,60-3,73 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 1H), 4,40-4,70 (м, 3H), 5,10-5,52 (м, 4H), 5,80-5,94 (м, 1H). LC-MS: m/z=230 (M+H<sup>+</sup>) для обох діастереомерів.

(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98d).

Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97а за способом, використаним для 98а. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (175 мг, 77 % вихід). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,13 (т, 0,5H), 1,23 (т, 2,5H), 1,36 (д, 0,5H), 1,44 (д, 2,5H), 1,75-2,38 (м, 4H), 2,56 (дд, 1H), 2,76 (дд, 1H), 3,45-3,97 (м, 5H), 4,47 (дд, 1H), 4,59-4,67 (м, 1H), 4,74 (кв, 1H), 5,55 (д, 0,2H), 5,56 (д, 0,8H), 6,75-6,82 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 7,77 (д, 1H), 8,39 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 8,17 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=467,4 (MH<sup>+</sup>).



98e

Аліловий ефір (2-циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

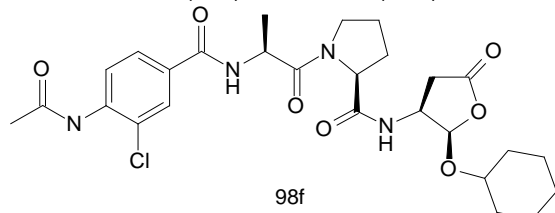
Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для 40, з використанням цикlopentanолу для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші діастереомерів. Миттєва колонкова хроматографія з використанням гексану/EtOAc (від 90/10 до 80/20) дала син-діастереомер сполуки, зазначеної в заголовку. Син-діастереомер <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,5-2,0 (м, 8H), 2,45 (дд, 1H), 2,81 (дд, 0,9H), 3,0 (дд, 0,1H), 4,31 (м, 1H), 4,59 (м, 4H), 5,23 (м, 1H), 5,32 (м, 1H), 5,45 (с, 0,1H), 5,51 (с, 0,9H), 5,92 (м, 1H) м.ч.; анти-діастереомер <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,50 (м, 2H), 1,67 (м, 6H), 2,36 (д, 1H), 2,8 (дд, 0,08H), 2,96 (дд, 0,92H), 4,13 (м, 1H), 4,25 (м, 1H), 4,55 (розш., 2H), 5,20 (д, 1H), 5,30 (м, 2H), 5,43 (с, 0,92H), 5,5 (д, 0,08H), 5,89 (с, 1H) м.ч.

(2-Циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98e).

Одержували з алілового ефіру (2-циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97а за способом, використаним для 98а, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку.



ної в заголовку (280мг, вихід 51 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,38 (д, 0,5H), 1,44 (д, 2,5H), 1,49-2,35 (м, 12H), 2,47 (дд, 0,7H), 2,56 (дд, 0,3H), 2,75 (дд, 0,3H), 2,81-2,88 (м, 0,1H), 2,97 (дд, 0,6H), 3,47-3,76 (м, 0,2H), 3,82-3,96 (м, 1H), 4,10-4,40 (м, 2H), 4,40-4,46 (м, 1H), 5,44 (д, 0,5H), 5,50 (д, 0,2H), 5,65 (д, 0,3H), 6,79 (д, 1H), 7,54-7,64 (м, 1H), 7,78 (д, 1H), 8,21-8,31 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ 15,02, 15,34 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=507,3$  ( $\text{MH}^+$ ).

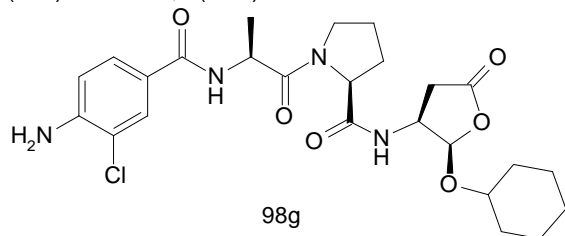


Аліловий ефір (2-циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти, як описано для 40, з використанням циклогексанолу для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші діастереомерів (блідожовте масло) (4,62 г, вихід 85 %). Миттєва колонкова хроматографія з використанням циклогексанів/ $\text{EtOAc}$  (від 90/10 до 80/20) дала 394 мг (вихід 7 %) син-діастереомеру сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,11-2,09 (м, 10H), 2,35-2,61 (дд, 1H), 2,72-2,98 (дд, 1H), 3,60-3,83 (м, 1H), 4,32-4,72 (м, 3H), 5,06-5,43 (м, 2H), 5,60 (д, 1H), 5,82-6,03 (м, 1H).

(2-Циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98f).

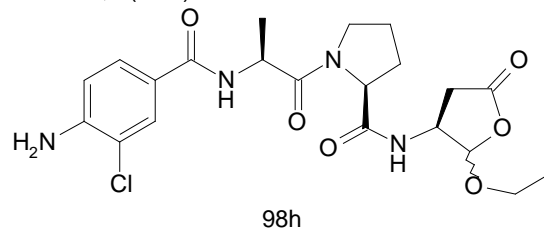
Одержували із син-алілового ефіру (2-циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97b, за способом, використаним для 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (121 мг, вихід 33 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,06-1,61 (м, 9H), 1,61-2,37 (м, 7H), 2,22 (с, 3H), 2,52-2,81 (м, 2H), 3,45-3,78 (м, 2H), 3,84-3,97 (м, 1H), 4,42-4,57 (м, 1H), 4,57-4,69 (м, 1H), 5,67-5,81 (м, 1H), 7,72-7,89 (м, 1H), 7,89-8,12 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 9,84 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=563,3$  ( $\text{MH}^+$ ).



(2-Циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98g).

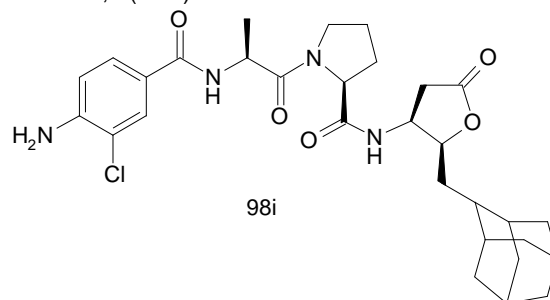
Одержували з алілового ефіру син-(2-циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97a, згідно зі способом, використаним для 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (153 мг, вихід 47 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,06-2,38 (м, 14H), 1,42

(д, 3H), 2,50-2,66 (м, 1H), 2,69-2,82 (дд, 1H), 3,06-3,75 (м, 2H), 3,80-3,94 (м, 1H), 4,40-4,52 (м, 1H), 4,57-4,65 (м, 1H), 4,70-4,80 (м, 1H), 5,72 (д, 1H), 6,71 (м, 1H), 7,50-7,63 (м, 1H), 7,78 (д, 0,6H), 8,42 (д, 0,4H). Аналітична ВЕРХ 10,30 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=521,2$  ( $\text{MH}^+$ ).



(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98h).

Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97a, згідно зі способом, використаним для 98a. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (195 мг, вихід 82 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,32-1,55 (м, 3H), 1,58-1,77 (м, 3H), 1,98-2,54 (м, 4H), 2,68-2,76 (д, 0,3H), 2,79-2,89 (м, 0,7H), 2,96-3,10 (м, 0,7H), 3,18-3,27 (дд, 0,3H), 3,72-4,18 (м, 4H), 4,46-5,12 (м, 3H), 5,60 (с, 0,4H), 5,74-5,84 (м, 0,6H), 7,03 (д, 0,8H), 7,75-7,86 (м, 1H), 8,01 (д, 0,7H), 8,35 (д, 0,3H), 8,74 (д, 0,2H). Аналітична ВЕРХ 8,31 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=467,3$  ( $\text{MH}^+$ ).



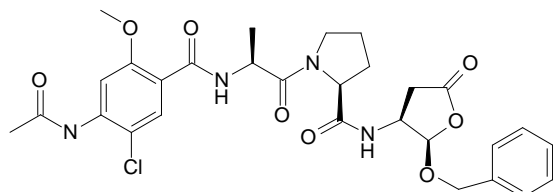
Аліловий ефір [5-оксо-2-(трицикло[3,3,1,1 $^{0,0}$ ]дец-2-илокси)-тетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти, як описано для 40, з використанням 2-адамантолу (6,21 г, 5 еквівалентів) для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді блідожовтого масла (1,52 г, вихід 61 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,38-2,22 (м, 14H), 2,40 (д, 0,2H), 2,53 (дд, 0,7H), 2,87 (дд, 0,7H), 2,87 (дд, 0,8H), 3,00-3,12 (м, 0,3H), 3,84-3,97 (м, 1H), 4,40-4,71 (м, 3H), 5,18-5,44 (м, 2H), 5,53-5,69 (м, 1H), 5,82-6,02 (м, 1H).

[5-Оксо-2-(трицикло[3,3,1,1 $^{0,0}$ ]дец-2-илокси)-тетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98i).

Одержували з алілового ефіру [5-оксо-2-(трицикло[3,3,1,1 $^{0,0}$ ]дец-2-илокси)-тетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти і 97a, згідно зі способом, використаним для 98a. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої

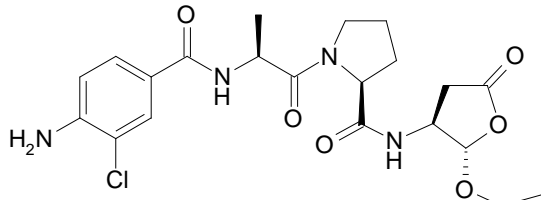
твердої речовини (76 мг, вихід 13 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,38-2,22 (м, 14H), 2,40 (д, 0,2H), 2,53 (дд, 0,7H), 2,87 (дд, 0,8H), 3,00-3,12 (м, 0,3H), 3,84-3,97 (м, 1H), 4,40-4,71 (м, 3H), 5,18-5,44 (м, 2H), 5,53-5,69 (м, 1H), 5,82-6,02 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ 11,89 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=573,2$  ( $\text{MH}^+$ ).



98j

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98j).

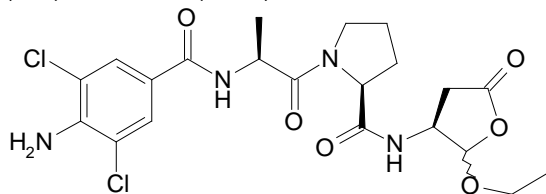
Одержували з трет-бутилового ефіру син-{2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 97с, згідно з процедурою, використаною для 98а, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (222 мг, вихід 82 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,23 (д, 0,6H), 1,42 (д, 2,4H), 1,72-2,27 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,63 (дд, 1H), 2,77-2,88 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 0,5H), 3,56-3,71 (м, 1,5H), 3,74-3,85 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 4,38-4,50 (м, 1,5H), 4,51-4,92 (м, 4,5H), 5,63-5,76 (м, 1H), 7,23-7,40 (м, 5H), 7,97 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,69-8,80 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ 11,63 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=601,2$  ( $\text{MH}^+$ ).



98k

Синтез (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98k).

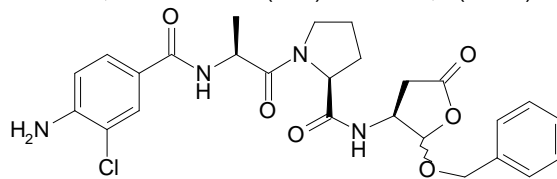
Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97а, згідно зі способом, використаним для 98а, для одержання 175 мг сполуки, зазначеної в заголовку (59 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,10-1,28 (м, 3H), 1,42 (д, 0,6H), 1,46 (д, 2,4H), 1,75-2,45 (м, 4H), 2,45-2,70 (м, 1H), 2,80-3,05 (м, 1H), 3,50-3,95 (м, 4H), 4,20-4,75 (м, 3H), 4,75-4,90 (м, 1H), 5,32 (с, 0,8H), 5,38 (с, 0,2H), 6,80 (д, 1H), 7,55-7,84 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ: 10,47 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=467,3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98l

Синтез (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду 1-[2-(4-аміно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98l).

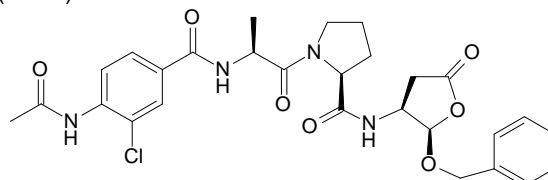
Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-аміно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти, згідно зі способом, використаним для 98а, для одержання 158 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 54 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,08-1,30 (м, 3H), 1,32-1,52 (м, 3H), 1,72-2,44 (м, 4H), 2,40-3,05 (м, 2H), 3,50-3,97 (м, 4H), 4,25-4,70 (м, 3H), 4,70-4,86 (м, 1H), 5,33 (с, 0,4H), 5,47 (с, 0,1H), 5,56 (д, 0,4H), 5,62 (д, 0,1H), 7,50 (с, 1H), 7,80 (с, 1H). Аналітична ВЕРХ 10,84 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=501,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98m

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98m).

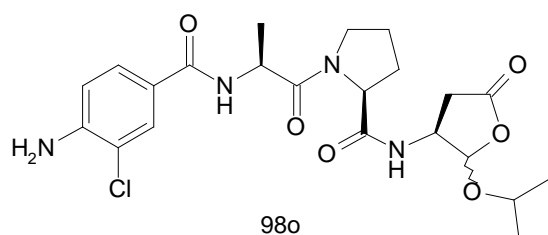
Одержували відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, використовуючи Cbz-Ala-D-pro-OH для одержання 230 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 69 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,30 (д, 1,2H), 1,45 (д, 1,8H), 1,62-2,40 (м, 4H), 2,40-3,10 (м, 2H), 3,30-3,97 (м, 2H), 4,33-4,95 (м, 5H), 5,30 (с, 0,5H), 5,68 (д, 0,5H), 6,80 (д, 1H), 7,25-7,95 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ 11,56, 11,91 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=529,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98n

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98n).

Одержували з 97b і алілу син-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 210 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 64 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,33 (д, 0,6H), 1,44 (д, 2,4H), 1,68-2,40 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,55-3,05 (м, 2H), 3,40-3,90 (м, 2H), 4,20-4,95 (м, 5H), 5,68 (д, 0,8H), 5,84 (д, 0,2H), 7,15-8,30 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 15,67 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=571,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



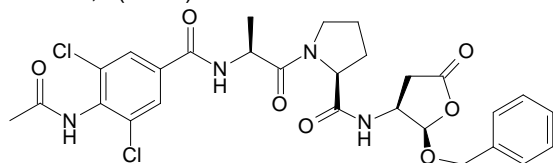
98o

Аліловий ефір (2-ізопропокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували, як описано для сполуки 40, використовуючи ізопропанол, для одержання 3,80 грамів (вихід 81 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10-1,35 (м, 6H), 2,32-2,60 (м, 1H), 2,82 (дд, 0,5H), 3,02 (дд, 0,5H), 3,82-4,11 (м, 1H), 4,48-4,66 (м, 3H), 5,20-5,36 (м, 2H), 5,54 (дд, 1H), 5,82-6,05 (м, 1H). PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=244,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

(2-Ізопропокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98o).

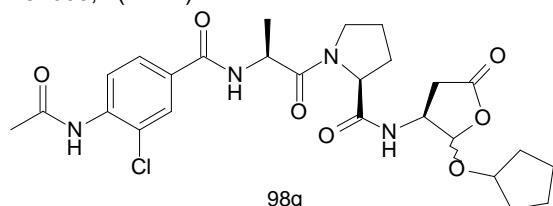
Одержували з 97a й алілового ефіру (2-ізопропокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 200 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 66 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,05-1,35 (м, 6H), 1,35-1,50 (м, 3H), 1,70-2,45 (м, 4H), 2,45-3,05 (м, 2H), 3,55-4,10 (м, 3H), 4,15-4,88 (м, 4H), 5,48 (с, 0,4H), 5,58 (с, 0,1H), 5,64 (д, 0,4H), 5,70 (д, 0,1H), 6,78 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 7,80 (с, 1H). Аналітична ВЕРХ 12,19, 12,40 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=581,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98p

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98p).

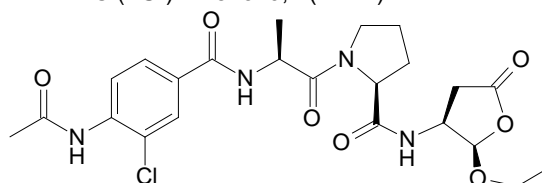
Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-ацетиламіно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти й алілового ефіру син-(2-бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 230 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 72 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,36 (д, 0,6H), 1,47 (д, 2,4H), 1,68-2,47 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 2,60-3,15 (м, 2H), 3,40-3,90 (м, 2H), 4,15-4,95 (м, 5H), 5,68 (д, 0,8H), 5,84 (д, 0,2H), 7,20-7,98 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ 13,07 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=605,1$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98q

(2-Циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98q).

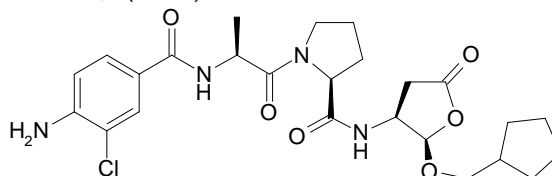
Одержували з 97b і алілового ефіру (2-циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 215 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 69 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,35-1,90 (м, 11H), 1,90-2,35 (м, 4H), 2,24 (с, 3H), 2,40-3,10 (м, 2H), 3,50-3,95 (м, 3H), 4,15-4,90 (м, 3H), 5,44 (с, 0,55H), 5,56 (с, 0,15H), 5,64 (д, 0,22H), 5,71 (д, 0,08H), 7,70-8,25 (м, 3H). Аналітична ВЕРХ 12,13 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=549,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98r

Синтез (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98r).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 68 мг сполуки, зазначеної в заголовку (24 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3$ :  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,13 (т, 0,6H), 1,28 (т, 2,4H), 1,38 (д, 0,6H), 1,48 (д, 2,4H), 1,75-2,40 (м, 4H), 2,22 (с, 3H), 2,55-2,88 (м, 2H), 3,50-3,92 (м, 4H), 4,40-4,90 (м, 3H), 5,57 (д, 0,8H), 5,61 (д, 0,2H), 7,60-8,20 (м, 3H). Аналітична ВЕРХ 8,64 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=509,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98s

Одержання алілового ефіру (2-циклопентил-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

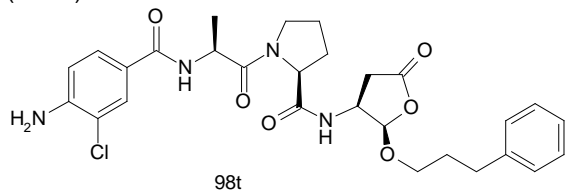
Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти, як описано для сполуки 40, з використанням циклопентилметанолу (6,5 мл, 60 ммоль) для одержання 2,98 грамів (загальний вихід 52 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші епімерів. Очищення дало 0,97 грамів (вихід 17 %) 4(S), 5(R) у вигляді безбарвного масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,19 (м, 2H), 1,54 (м, 4H), 1,71 (м, 2H), 2,16 (м, 1H), 2,44 (дд,  $J=17,2$ , 10,4 Гц, 1H), 2,82 (дд,  $J=17,2$ , 8,4 Гц, 1H), 3,44 (дд,  $J=9,3$ , 7,2 Гц, 1H), 3,71 (дд,  $J=9,3$ , 7,2 Гц, 1H), 4,57 (м, 3H), 5,32 (м, 3H), 5,41 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,91 (ддт,  $J=17,1$ , 10,4, 5 Гц, 1H) м.ч. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=284$ .

Так само виділяли суміш епімерів (0,66 грамів, вихід 11 %) і 4(S), 5(S) епімер (1,35 грамів, вихід 24 %). У вигляді воскоподібної твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,20 (м, 2H), 1,54 (м, 4H), 1,69 (м, 2H), 2,10 (м, 1H), 2,37 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H),

2,97 (дд,  $J=18,0$ , 7,6 Гц, 1H), 3,42 (дд,  $J=7,3$ , 1,7 Гц, 1H), 3,49 (м, 2H), 3,64 (дд,  $J=9,0$ , 7,3 Гц, 1H), 4,19 (розш., 1H), 4,55 (м, 2H), 5,25 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 5,87 (м, 1H) м.ч. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=284$  ( $M+H$ ).

(2-Циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98s).

Одержували з 97а й алілового ефіру син-(2-циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 195 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 51 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $CDCl_3:CD_3OD$ )  $\delta$  1,15-1,90 (м, 11H), 1,90-2,40 (м, 5H), 2,55-2,78 (м, 2H), 3,50-3,90 (м, 4H), 4,38-4,92 (м, 3H), 5,53 (д, 0,8H), 5,57 (д, 0,2H), 6,78 (д, 1H), 7,50-8,15 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 10,48 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=521,2$  ( $M+H^+$ ).

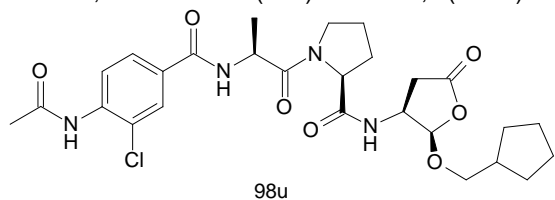


Аліловий ефір (5-оксо-2-(3-фенілпропоксид)-тетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для сполуки 40, з використанням 3-фенілпропанолу для одержання 1,15 грамів (вихід 32 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді безбарвного масла.  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,82-2,05 (м, 2H), 2,38 (дд, 1H), 2,68 (м, 2H), 2,82 (дд, 1H), 3,55-3,65 (м, 1H), 3,82-3,92 (м, 1H), 4,48-4,72 (м, 3H), 5,12-5,59 (м, 3H), 5,62-6,03 (м, 1H), 7,11-7,45 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 9,08 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=320,2$  ( $M+H^+$ ).

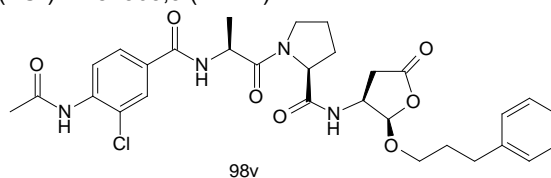
(5-Оксо-2-(3-фенілпропоксид)-тетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98t).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-(5-оксо-2-(3-фенілпропоксид)-тетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 200 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 57 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $CDCl_3:CD_3OD$ )  $\delta$  1,34 (д, 0,6H), 1,44 (д, 2,4H), 1,75-2,40 (м, 6H), 2,50-2,95 (м, 4H), 3,47-3,95 (м, 4H), 4,38-4,82 (м, 3H), 5,52 (д, 0,8H), 5,56 (д, 0,2H), 6,75-8,25 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 10,79 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=557,2$  ( $M+H^+$ ).



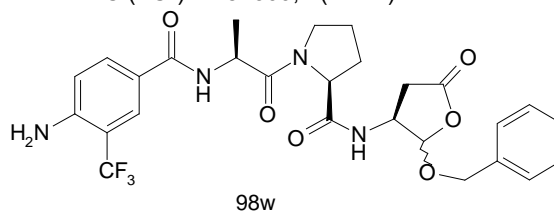
Синтез (2-циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98u).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-(2-циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 215 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 67 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $CDCl_3:CD_3OD$ )  $\delta$  1,38 (д, 0,6H), 1,47 (д, 2,4H), 1,11-1,88 (м, 8H), 1,92-2,40 (м, 5H), 2,24 (с, 3H), 2,53-2,86 (м, 2H), 3,30-3,90 (м, 4H), 4,38-4,89 (м, 3H), 5,53 (д, 0,8H), 5,60 (д, 0,2H), 7,68-8,22 (м, 3H). Аналітична ВЕРХ 9,90 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=563,3$  ( $M+H^+$ ).



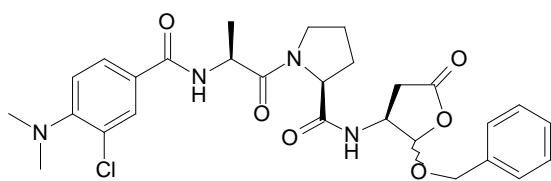
(5-Оксо-2-(3-фенілпропоксид)-тетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98v).

Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти й алілового ефіру син-(5-оксо-2-(3-фенілпропоксид)-тетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 238 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 75 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $CDCl_3:CD_3OD$ )  $\delta$  1,33 (д, 0,6H), 1,56 (д, 2,4H), 1,78-2,45 (м, 6H), 2,27 (с, 3H), 2,53-2,97 (м, 4H), 3,53-3,94 (м, 4H), 4,47-4,86 (м, 3H), 5,53 (д, 0,8H), 5,62 (д, 0,2H), 7,11-8,26 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 10,27 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=599,2$  ( $M+H^+$ ).



(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-трифторметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98w).

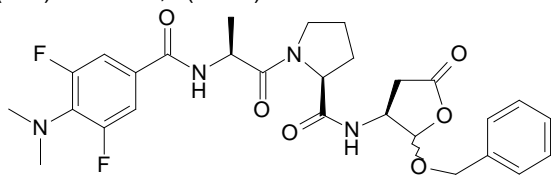
Одержували з трет-бутилового ефіру {2-[2-(бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 4-аміно-3-трифторметилбензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 56 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 48 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $CDCl_3:CD_3CD$ )  $\delta$  1,20-1,55 (м, 3H), 1,75-2,50 (м, 4H), 2,50-3,10 (м, 2H), 3,50-4,00 (м, 2H), 4,30-5,00 (м, 5H), 5,42 (с, 0,4H), 5,51 (с, 0,2H), 5,62 (д, 0,3H), 5,78 (д, 0,1H), 6,84 (д, 1H), 7,20-8,15 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ 14,90, 15,20 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=563,2$  ( $M+H^+$ ).



98x

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-хлор-4-диметиламінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98x).

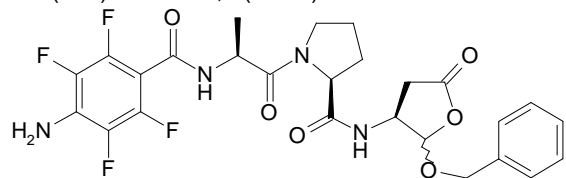
Одержували з трет-бутилового ефіру {2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 3-хлор-4-диметиламінобензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 82 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 44 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  1,18-1,53 (м, 3H), 1,70-2,40 (м, 4H), 2,55-3,10 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 3,45-3,94 (м, 2H), 4,25-4,95 (м, 5H), 5,46 (с, 0,3H), 5,51 (с, 0,2H), 5,63 (д, 0,4H), 5,73 (д, 0,1H), 7,05 (д, 1H), 7,15-7,95 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ 11,85, 12,19 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=557,3$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98y

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-диметиламіно-3,5-дифторбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98y).

Одержували з трет-бутилового ефіру {2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 4-диметиламіно-3,5-дихлорбензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 106 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 65 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,10-1,55 (м, 3H), 1,75-2,30 (м, 4H), 2,45-3,15 (м, 2H), 2,84 (с, 6H), 3,40-3,95 (м, 2H), 4,15-4,95 (м, 5H), 5,47 (с, 0,35H), 5,54 (с, 0,15H), 5,67 (д, 0,4H), 5,77 (д, 0,1H), 7,20-7,70 (м, 7H). Аналітична ВЕРХ 12,21, 12,51 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=559,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

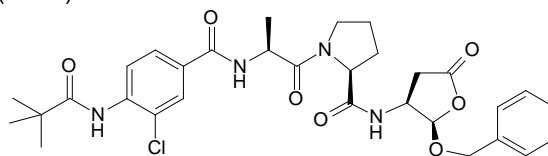


98z

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-2,3,5,6-тетрафторбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98z).

Одержували з трет-бутилового ефіру {2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піролідин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 4-аміно-2,3,5,6-тетрафторбензойної кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 58 мг сполуки,

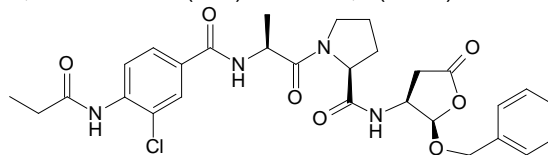
зазначеної в заголовку (вихід 73 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{CD}$ )  $\delta$  1,30-1,50 (м, 3H), 1,62-2,35 (м, 4H), 2,45-3,12 (м, 2H), 3,50-3,90 (м, 2H), 4,20-4,95 (м, 5H), 5,42 (с, 0,4H), 5,52 (с, 0,1H), 5,64 (д, 0,4H), 5,82 (д, 0,1H), 7,25-7,65 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 16,56, 16,90 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=567,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98aa

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-{2-[3-хлор-4-(2,2-диметилпропіонаміно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98aa).

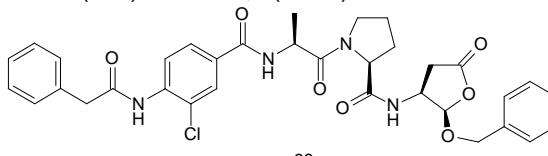
До суспензії 98b (100 мг, 0,19 ммоль) і полі(4-вінілпіридину) (200 мг) додавали хлорангідрид триметилоцтової кислоти (70 мкл, 0,57 ммоль). Отриману суспензію перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім фільтрували і розводили EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали 10 %  $\text{NaHCO}_3$  (2x25 мл), насиченим  $\text{NaCl}$  (1x25 мл), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) і упарювали досуха для одержання 98 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 85 %), після хроматографії.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,10-1,55 (м, 3H), 1,38 (с, 9H), 1,65-2,40 (м, 4H), 2,60-3,10 (м, 2H), 3,46-3,88 (м, 2H), 4,20-4,95 (м, 5H), 5,62 (д, 0,8H), 5,78 (д, 0,2H), 7,15-8,30 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 11,82 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=613,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98ab

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-хлор-4-пропіонаміно)-бензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ab).

Одержували з 98b і хлорангідриду пропіонової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98аа, для одержання 104 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 95 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,16 (т, 0,6H), 1,18 (д, 0,6H), 1,27 (т, 2,4H), 1,38 (д, 2,4H), 1,72-2,35 (м, 4H), 2,45-2,58 (м, 2H), 2,58-3,05 (м, 2H), 3,45-3,85 (м, 2H), 4,20-4,88 (м, 5H), 5,64 (д, 0,8H), 5,76 (д, 0,2H), 7,20-8,35 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 9,89 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=555,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

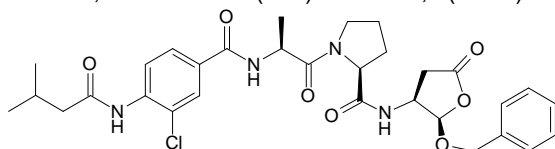


98ac

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-хлор-4-фенілацетиламіно)-бензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ac).

Одержували з 98b і хлорангідриду фенілоцтової кислоти відповідно до процедури, використаної

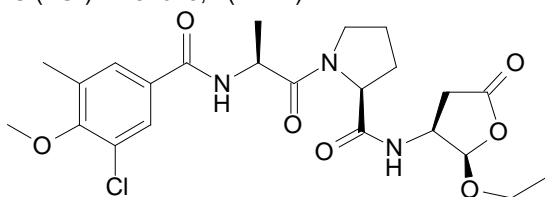
для одержання 98аа, для одержання 85 мг сполуки, зазначеної в заголовку (вихід 77 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,18 (д, 0,6H), 1,40 (д, 2,4H), 1,72-2,38 (м, 4H), 2,58-3,05 (м, 2H), 3,46-3,78 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 4,18-4,92 (м, 5H), 5,63 (д, 0,8H), 5,75 (д, 0,2H), 7,15-8,34 (м, 13H). Аналітична ВЕРХ 11,63 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=647,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98ad

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3-хлор-4-метилбутириламіно)-бензоїламіно]-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ad).

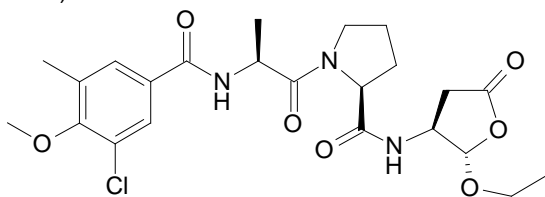
Одержували з 98b і хлорангідриду ізовалеріанової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98аа, для одержання 60 мг сполуки, зазначеної в заголовку, (вихід 58 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,07 (д, 5H), 1,15 (д, 0,8H), 1,27 (д, 1H), 1,45 (д, 2,2H), 1,67-2,30 (м, 5H), 2,34 (д, 2H), 2,58-3,05 (м, 2H), 3,48-3,88 (м, 2H), 4,10-4,98 (м, 5H), 5,68 (д, 0,7H), 5,78 (м, 0,3H), 7,18-8,33 (м, 8H). Аналітична ВЕРХ 10,74 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=613,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98ae

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ae).

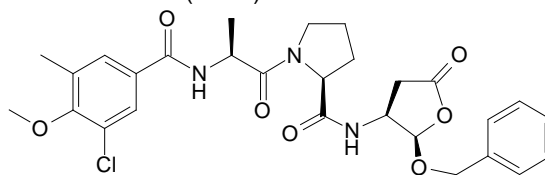
Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти й алілового ефіру син-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98 а, для одержання 174 мг (вихід 81 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04 (т, 0,45H), 1,27 (т, 2,55H), 1,34-1,45 (м, 3H), 1,95-2,45 (м, 10H), 2,78-2,84 (м, H), 3,60-3,90 (м, 8H), 4,50-4,70 (м, 2H), 4,90-4,94 (м, H), 5,45 (д, 0,85H), 5,61 (д, 0,15H), 6,99 (д, H), 7,15 (д, H), 7,45 (с, 2H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 10,09 хв. РХ-МС:  $m/z=476$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98af

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98af).

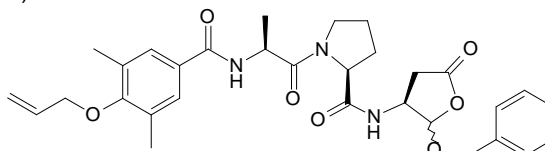
Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти й алілового ефіру анти-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98 а, для одержання 168 мг (вихід 77 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,10-1,35 (м, 3H), 1,35-1,60 (м, 3H), 1,90-2,45 (м, 10H), 2,60-3,00 (м, H), 3,55-3,95 (м, 8H), 4,15-4,60 (м, 2H), 4,83-5,00 (м, H), 5,29 (с, H), 6,95-7,06 (м, H), 7,50 (с, 2H), 7,92 (д, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 10,14 хв. РХ-МС:  $m/z=476$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98ag

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ag).

Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти й алілового ефіру син-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти (40) відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 406 мг (вихід 71 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (д, 0,6H), 1,35 (м, 2,4H), 1,90-2,20 (м, 3H), 2,22-2,50 (м, 10H), 2,84-2,90 (м, H), 3,52-3,62 (м, 1,6H), 3,65-3,80 (м, 3,4H), 4,10-4,40 (м, H), 4,50-4,75 (м, 3H), 4,82-4,95 (м, 2H), 5,54 (д, 0,8H), 5,80 (д, 0,2H), 6,87 (д, H), 7,10-7,40 (м, 6H), 7,45 (с, 2H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 16,71 хв. РХ-МС:  $m/z=538$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

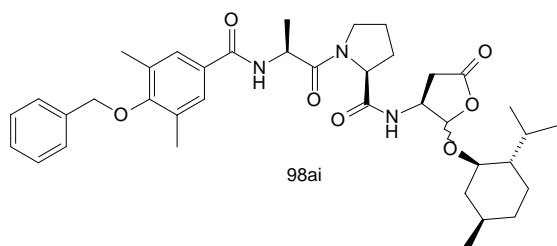


98ah

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-алілокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ah).

Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-алілокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти і 40 відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 264 мг (вихід 46 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09-1,43 (м, 3H), 1,90-2,20 (м, 3H), 2,20-2,38 (м, 7H), 2,38-2,52 (м, H), 2,80-2,95 (м, H), 3,52-3,67 (м, H), 3,70-3,80 (м, H), 4,10-4,40 (м, 2H), 4,40-4,95 (м, 5H), 5,26-5,55 (м, 3H), 6,00-6,14 (м, H), 6,87 (д, H), 7,10-7,70 (м, 8H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 18,56 і 18,92 хв. РХ-МС:  $m/z=564$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

173



Аліловий ефір {2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексилокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти, як описано для 40, використовуючи (1R,2S,5R)-(-)-ментол, для одержання 0,32 г синдіастереомеру (з меншою відн. рухл.) сполуки, зазначеної в заголовку, і 4,25 г суміші анти/синдіастереомерів (загальний вихід 67 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для суміші  $\delta$  0,70-1,05 (м, 13H), 1,20-1,47 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,94-2,20 (м, 2H), 2,35-2,50 (м, H), 2,82-3,04 (м, H), 3,40-3,61 (м, H), 4,43-4,70 (м, 3H), 5,15-5,35 (м, 2H), 5,48-5,61 (м, H), 5,90-5,94 (м, H); для синдіастереомеру 0,70-1,05 (м, 13H), 1,20-1,47 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 2H), 1,94-2,18 (м, 2H), 2,40-2,50 (м, H), 2,82-2,92 (м, H), 3,54-3,61 (м, H), 4,45-4,70 (м, 3H), 5,18-5,35 (м, 2H), 5,58-5,61 (м, H), 5,90-5,93 (м, H). PX-MC:  $m/z=340$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) для суміші анти/синдіастереомерів.

4-Бензилокси-3,5-диметилбензойна кислота.

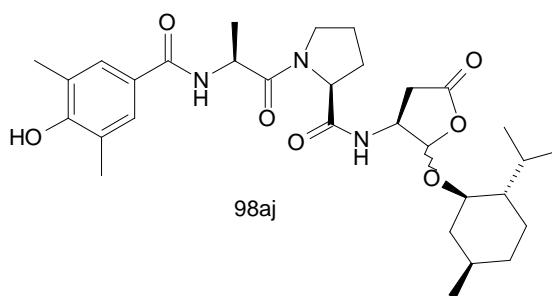
Одержували по способу, використаному для синтезу 4-алілокси-3,5-диметилбензойної кислоти, для одержання 2,43 г (вихід 56 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,87 (с, 2H), 7,36-7,48 (м, 5H), 7,92 (с, 2H). PX-MC:  $m/z=255$  ( $\text{M}-\text{H}^+$ ).

{2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексилокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-амід 1-[2-(4-бензилокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98ai).

Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-бензилокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти й алілового ефіру (2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексилокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 130 мг (вихід 39 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,45-1,10 (м, 12H), 1,15-1,90 (м, 8H), 1,90-2,45 (м, 12H), 2,80-2,84 (м, H), 3,50-3,85 (м, 3H), 4,45-4,70 (м, 2H), 4,80-4,95 (м, 3H), 5,62 (д, H), 7,05 (д, H), 7,17 (д, H), 7,30-7,60 (м, 7H), 7,62-7,75 (м, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 15,90 і 16,08 хв. PX-MC:  $m/z=662$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

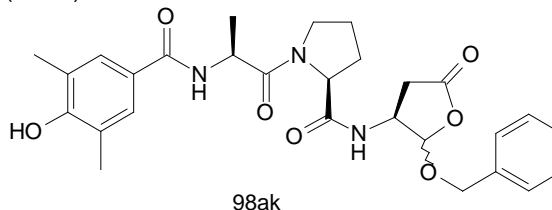
96113

174



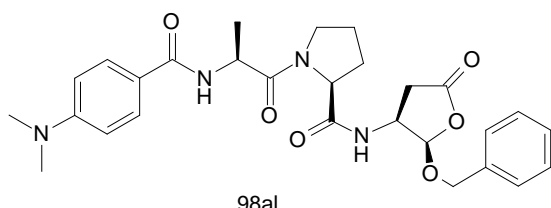
{2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексилокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-амід 1-[2-(4-гідрокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98aj).

Розчин {2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексилокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-аміду 1-[2-(4-бензилокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (110 мг, 0,17 ммоль) у етилацетаті (2 мл) перемішували з 10 % паладієм на вуглєці (20 мг) в атмосфері водню протягом 24 годин, потім фільтрували через целіт і упарювали під вакуумом. Отриманий залишок очищали хроматографією з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанолу (від 99/1 до 96/4) для одержання 58 мг сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,00 (м, 10H), 1,20-1,80 (м, 10H), 1,90-2,40 (м, 11H), 2,82-2,86 (м, H), 3,57-3,78 (м, 3H), 4,55-4,67 (м, 2H), 4,90-4,94 (м, H), 5,29 (с, H), 5,62 (д, H), 6,90 (д, H), 7,14 (д, H), 7,42 (с, 2H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 12,84 і 13,05 хв. PX-MC:  $m/z=572$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-гідрокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (98ak).

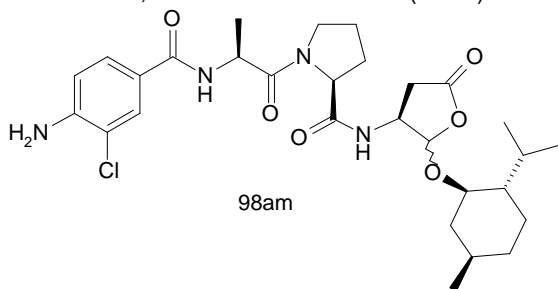
Розчин 98ah (230 мг, 0,41 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) обробляли DMBA (65 мг, 0,42 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50 мг) при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш концентрували досуха під вакуумом і очищали миттєвою хроматографією з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /метанолу (від 99,5/0,5 до 97/3) для одержання 181 мг сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08 (д, 0,75H), 1,20-1,35 (м, 2,25H), 1,70-2,50 (м, 12H), 2,80-2,90 (м, H), 3,50-3,65 (м, H), 3,70-3,80 (м, H), 4,10-4,25 (м, H), 4,35-4,98 (м, 3H), 5,53 (д, 0,75H), 5,85 (д, 0,25H), 6,81 (д, H), 7,13-7,60 (м, 8H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 10,38 і 10,56 хв. PX-MC:  $m/z=524$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98al

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-диметиламінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98al).

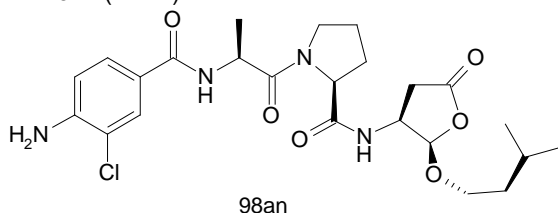
Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-диметиламінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти й алілового ефіру син-(2-бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 60 мг (45 % вихід).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,04 (д, 0,75H), 1,35 (д, 2,25H), 1,80-2,50 (м, 5H), 2,75-3,20 (м, 8H), 3,45-3,75 (м, 2H), 4,05-4,20 (м, 0,5H), 4,30-4,80 (м, 3,5H), 4,80-4,95 (м, 1,5H), 5,52 (д, H), 5,75-6,00 (м, 0,5H), 6,60-6,90 (м, 3H), 7,10-7,50 (м, 4H), 7,50-7,80 (м, 2H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 10,46 хв. РХ-МС:  $m/z=523$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98am

{2R-[1R-(2S-ізопропіл-5H-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98am).

Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (97a) і алілового ефіру син-{2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 103 мг (вихід 67 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,10 (м, 12H), 1,20-1,50 (м, 5H), 1,50-1,85 (м, 2H), 1,90-2,30 (м, 5H), 2,75-2,85 (м, H), 3,50-3,70 (м, 2H), 3,70-3,82 (м, H), 4,20-4,65 (м, 4H), 4,80-4,95 (м, H), 5,61 (д, H), 6,70-6,73 (м, H), 6,95 (д, H), 7,15 (д, H), 7,49-7,51 (м, H), 7,73 (с, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 12,88 хв. РХ-МС:  $m/z=577$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



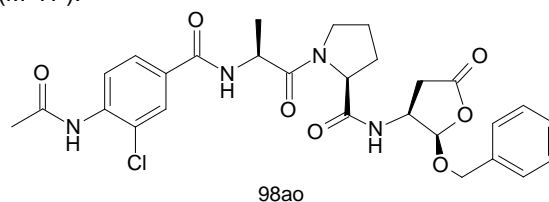
98an

Аліловий ефір {2-[1S-(2R-ізопропіл-5S-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для 40, з використанням (1S,2R,5S)-(+)-ментолу для одержання 855 мг анти-діастереомеру (з більшою відн. рухл.) сполуки, зазначеної в заголовку, 503 мг син-діастереомеру (з меншою відн. рухл.) і 459 мг суміші анти/син-діастереомерів (загальний вихід 66 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для анти-діастереомеру  $\delta$  0,74-1,00 (м, 12H), 1,20-1,45 (м, 2H), 1,58-1,72 (м, 2H), 1,98-2,12 (м, 2H), 2,18-2,40 (м, H), 2,98-3,03 (м, H), 3,49-2,54 (м, H), 4,17 (розш., H), 4,59 (розш., 2H), 4,97 (розш., H), 5,22-5,33 (м, 2H), 5,58 (с, H), 5,87-5,93 (м, H); для син-діастереомеру 0,75-1,02 (м, 12H), 1,25-1,45 (м, 2H), 1,57-1,70 (м, 2H), 2,00-2,16 (м, 2H), 2,40-2,52 (м, H), 2,78-2,90 (м, H), 3,40-3,50 (м, H), 4,58 (розш., 2H), 5,24-5,35 (м, 2H), 5,51-5,52 (д, H), 5,85-5,98 (м, H). РХ-МС:  $m/z=340$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) для обох діастереомерів.

{2R-[1S-(2R-ізопропіл-5S-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98an).

Одержували з 97a й алілового ефіру син-{2-[1S-(2R-ізопропіл-5S-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 88 мг (вихід 50 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,10 (м, 12H), 1,20-1,50 (м, 14H), 1,50-1,70 (розш., 2H), 1,90-2,25 (м, 4H), 2,27-2,37 (м, H), 2,40-2,50 (м, H), 2,75-2,79 (м, H), 3,35-3,80 (м, 3H), 4,20-4,57 (м, 3H), 4,60-4,70 (м, H), 4,88-4,92 (м, H), 5,53 (д, H), 6,71-6,75 (м, H), 6,90 (д, H), 7,20 (д, H), 7,50-7,53 (м, H), 7,75 (д, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 13,20 хв. РХ-МС:  $m/z=577$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98ao

Аліловий ефір (2-циклогексилметокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

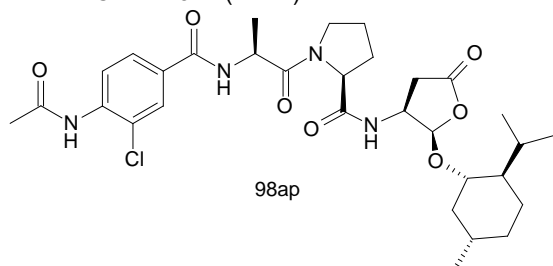
Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для 40, з використанням циклогексилметанолу для одержання 1,04 г (з більшою відн. рухл.) (вихід 35 %) анти-діастереомеру сполуки, зазначеної в заголовку, і 1,295 г (з меншою відн. рухл.) (вихід 44 %) син-діастереомеру.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для анти-діастереомеру  $\delta$  0,90-0,96 (м, 2H), 1,10-1,30 (м, 3H), 1,55-1,85 (м, 6H), 2,37-2,41 (д, H), 2,97-3,03 (м, H), 3,34-3,38 (м, H), 3,58-3,62 (м, H), 4,55-4,70 (м, 2H), 4,70-4,73 (м, H), 5,03 (розш., H), 5,22-5,37 (м, 3H), 5,87-5,93 (м, H); для син-діастереомеру 0,91-0,97 (м, 2H), 1,10-1,31 (м, 3H), 1,56-1,90 (м, 7H), 2,44-2,48 (м, H), 2,81-2,87 (м, H), 3,35-3,39 (м, H), 3,63-3,67 (м, H), 4,53-4,70 (м, 3H), 5,20-5,50 (м, 3H), 5,89-5,95 (м, H). РХ-МС:  $m/z=298$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) для обох діастереомерів.

(2-Циклогексилметокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-



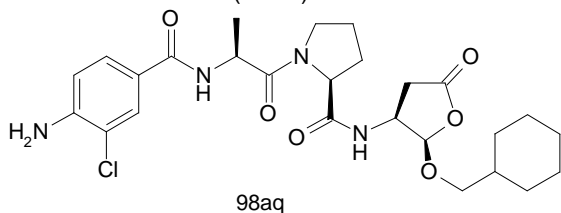
хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-5-піролідин-2-карбонової кислоти (98ао).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-(2-циклогексилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 212 мг (вихід 64 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,30 (м, 5H), 1,30-1,85 (м, 9H), 1,85-2,60 (м, 8H), 2,75-3,00 (м, H), 3,10-3,80 (м, 4H), 4,30-4,95 (м, 3H), 5,42 (д, 0,85H), 5,62 (д, 0,15H), 6,87 (д, 0,15H), 7,08 (д, 0,85H), 7,25 (д, H), 7,60-7,90 (м, 3H), 8,08 (д, 0,15H), 8,50 (д, 0,85H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 11,81 хв. РХ-МС:  $m/z=577$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



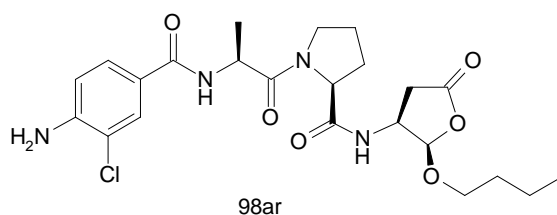
{2R-[1S-(2H-ізопропіл-5S-метилциклогексил)оксі]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ар).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-{2-[1S-(2R-ізопропіл-5S-метилциклогексил)оксі]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 223 мг (вихід 63 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,15 (м, 12H), 1,20-1,85 (м, 8H), 1,85-2,60 (м, 9H), 2,74-2,88 (м, H), 3,35-3,85 (м, 3H), 4,40-4,55 (м, H), 4,65-4,78 (м, H), 4,88-4,91 (м, H), 5,53 (д, H), 7,00-7,25 (м, 2H), 7,60-7,90 (м, 3H), 8,50 (д, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 13,31 хв. РХ-МС:  $m/z=619$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



(2-Циклогексилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98аа).

Одержували з 97a і алілового ефіру син-(2-циклогексилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 113 мг (вихід 56 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,70-1,35 (м, 5H), 1,35-1,90 (м, 8H), 1,90-2,20 (м, 3H), 2,30-2,60 (м, H), 2,80-3,00 (м, H), 3,15-3,80 (м, 4H), 4,28-4,75 (м, 4H), 4,89-4,93 (м, H), 5,42 (д, H), 6,74 (д, H), 6,87 (д, H), 7,30 (д, H), 7,51-7,53 (м, H), 7,74 (д, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 12,02 хв. РХ-МС:  $m/z=535$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

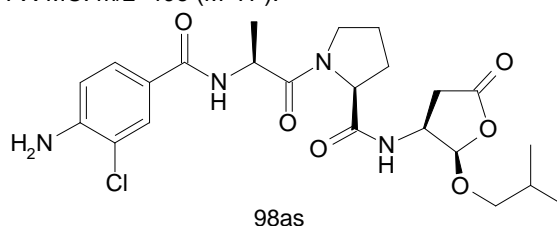


Аліловий ефір (2-бутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для 40, з використанням н-бутанолу для одержання 878 мг (вихід 29 %) сполуки, зазначеної в заголовку (313 мг анти-діастереомеру, 260 мг син-діастереомеру і 305 мг суміші).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для анти-діастереомеру  $\delta$  (з більшою відн. рухл.) 0,89-0,96 (т, 3H), 1,32-1,40 (м, 2H), 1,54-1,63 (м, 2H), 2,37-2,41 (д, H), 2,98-3,04 (кв. H), 3,55-3,60 (м, H), 3,77-3,82 (м, H), 4,19-4,22 (м, H), 4,58 (розш., 2H), 5,03 (розш., H), 5,23-5,40 (м, 3H), 5,87-5,93 (м, H); для син-діастереомеру (з меншою відн. рухл.) 0,91-0,95 (т, 3H), 1,34-1,39 (м, 2H), 1,56-1,63 (м, 2H), 2,42-2,50 (м, H), 2,83-2,87 (м, H), 4,07-4,11 (т, H), 4,45-4,50 (м, 0,5H), 4,51-4,70 (м, 2,5H), 5,23-5,35 (м, 2H), 5,42-5,43 (д, H), 5,80-5,95 (м, H). РХ-МС:  $m/z=258$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) для обох діастереомерів.

(2-Бутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ар).

Одержували з 97a і алілового ефіру син-(2-бутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98а, для одержання 118 мг (вихід 48 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді син-діастереомеру.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,80-1,02 (м, 2H), 1,35-1,51 (м, 5H), 1,51-1,70 (м, 2H), 1,90-2,27 (м, 3H), 2,30-2,46 (м, H), 2,80-2,90 (м, H), 3,55-3,94 (м, 4H), 4,30-4,75 (м, 4H), 4,90-5,00 (м, H), 5,44-5,46 (м, H), 6,73-6,80 (м, H), 6,80-6,93 (м, H), 7,16-7,25 (м, H), 7,49-7,60 (м, H), 7,70-7,84 (м, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 9,71 хв. РХ-МС:  $m/z=495$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



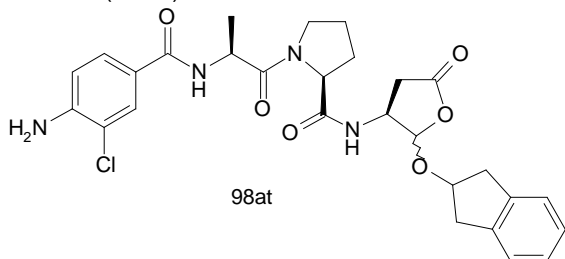
Аліловий ефір (2-ізобутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти, як описано для 40, з використанням ізобутанолу для одержання 190 мг (вихід 7,3 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді анти-діастереомеру і 290 мг (вихід 11 %) син-діастереомеру.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) для анти-діастереомеру  $\delta$  (з більшою відн. рухл.) 0,85-1,05 (м, 6H), 1,82-1,98 (м, H), 2,37-2,42 (д, H), 2,98-3,04 (м, H), 3,31-3,35 (м, H), 3,55-3,58 (м, H), 4,20-4,30 (т, H), 4,58 (розш., 2H), 5,07 (розш., H), 5,22-5,43

(м, 3H), 5,84-5,96 (м, H); для син-діастереомеру (з меншою відн. рухл.) 0,85-1,05 (м, 6H), 1,88-1,95 (м, H), 2,40-2,51 (м, H), 2,83-2,90 (м, H), 3,33-3,36 (м, H), 3,61-3,65 (м, H), 3,87-3,88 (д, H), 4,40-4,68 (м, 3H), 5,20-5,40 (м, 2H), 5,42-5,43 (д, H), 5,80-5,97 (м, H). PX-MC:  $m/z=258$  ( $M+H^+$ ) для обох діастереомерів.

(2-Ізобутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98as).

Одержували з 97a й алілового ефіру син-(2-ізобутоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 93 мг (вихід 38 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,74-0,76 (т, 0,6H), 0,80-1,00 (м, 5,4H), 1,40-1,50 (м, 3H), 1,90-2,22 (м, 3H), 2,33-2,45 (м, H), 2,80-2,90 (м, H), 3,32-3,38 (м, H), 3,55-3,80 (м, 3H), 4,38 (розш., H), 4,50-4,60 (м, H), 4,70-4,80 (м, H), 4,90-5,00 (м, H), 5,42-5,45 (м, H), 6,74-6,76 (д, H), 6,86-6,88 (д, H), 7,31-7,33 (д, H), 7,51-7,53 (м, H), 7,74-7,75 (д, H). Час затримки при аналітичній ВЕРХ 9,63 і 9,80 хв. PX-MC:  $m/z=495$  ( $M+H^+$ ).



98at

Аліловий ефір [2-(індан-2-іл)оксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти.

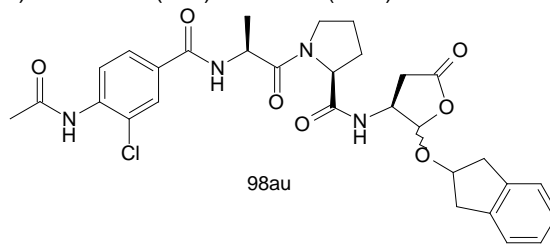
Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимасляної кислоти (5,2 г, 20 ммоль), як описано для 40, з використанням 2-інданолу (8,05 г, 60 ммоль) для одержання 4,10 г (вихід 65 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші епімерів. Очищення дало 1,76 г (вихід 28 %) 4(S), 5(R) епімеру у вигляді жовтого масла.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,42 (дд,  $J=17,2$ , 10,5 Гц, 1H), 2,79 (дд,  $J=17,2$ , 8,4 Гц, 1H), 2,99 (дд,  $J=16,7$ , 4,1 Гц, 1H), 3,04 (дд,  $J=16,7$ , 4,1 Гц, 1H), 3,22 (дд,  $J=17,2$ , 6,6 Гц, 1H), 3,26 (дд,  $J=17,2$ , 6,6 Гц, 1H), 4,53 (м, 3H), 4,70 (м, 1H), 5,20 (м, 2H), 5,60 (д,  $J=5,3$  Гц, 1H), 5,87 (м, 1H), 7,17 (м, 4H) м.ч. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=318$  ( $M+H$ ). Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 17,094 хв.

Була також виділена суміш епімерів (0,75 г, вихід 12 %), і 4(S), 5(S) епімер (1,59 г, 25 %) у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,38 (д,  $J=17,9$  Гц, 1H), 3,0 (м, 3H), 3,22 (м, 2H), 4,13 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,68 (м, 2H), 4,98 (уш.с, 1H), 5,26 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 5,88 (ддт,  $J=18,0$ , 11,1, 5,4 Гц, 1H), 7,20 (м, 4H) м.ч. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=318$  ( $M+H$ ). Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 17,025 (5,5 %), 17,325 (94,5 %) хв.

[2-(індан-2-ілокі)-3-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98at).

Одержували з 97a й алілового ефіру [2-(інданол-2-іл)оксі-5-оксо-тетрагідро-фуран-3-іл]-

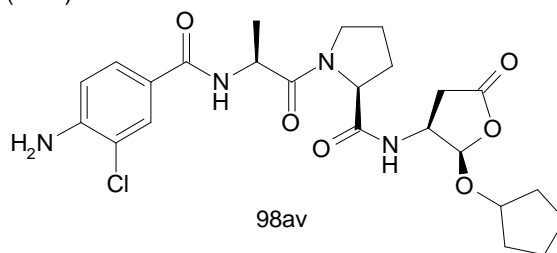
карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші 71:29 епімерів у формі білуватої твердої речовини (0,20 г, вихід 58 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0-1,5 (м, 3H), 1,6-2,3 (м, 4H), 2,42 (м, 1H), 2,6-3,4 (м, 6H), 3,5-4,1 (м, 3H), 4,2-4,9 (м, 4H), 5,65 (д,  $J=5,0$  Гц, 0,80H), 5,8 (м, 0,07H), 5,85 (д,  $J=5,0$  Гц, 0,13H), 6,8-7,3 (м, 6H), 7,4-7,9 (м, 3H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 16,035 (71,4 %), 16,476 (28,6 %) хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=555$  ( $M+H$ ).



98au

[2-(індан-2-ілокі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98au).

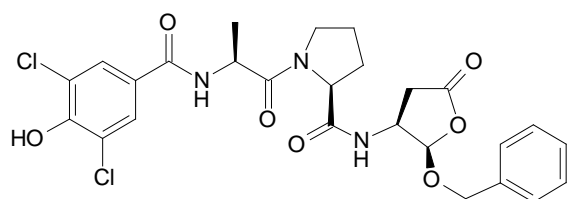
Одержували з 97b і алілового ефіру [2-(інданол-2-іл)оксі-5-оксотетрагідро-фуран-3-іл]-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші 76:24 епімерів у формі білуватої твердої речовини (0,22 г, вихід 57 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,08 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,4H), 1,26 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,6H), 1,35 (д,  $J=6,9$  Гц, 2H), 1,8-2,3 (м, 3H), 2,28 (с, 2H), 2,29 (с, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,8 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 3,27 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,69 (м, 1H), 4,5-4,9 (м, 4H), 5,65 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,68H), 5,84 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,18H), 6,38 (розш., 0,14H), 6,9-7,7 (м, 6H), 7,6-7,9 (м, 3H), 8,33 (розш. д,  $J=6,8$  Гц, 0,18H), 8,51 (розш. д,  $J=8,0$  Гц, 0,82H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 15,596 (76,2 %), 15,932 (23,8 %) хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=597$  ( $M+H$ ).



98av

(2-Циклопентилокі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98av).

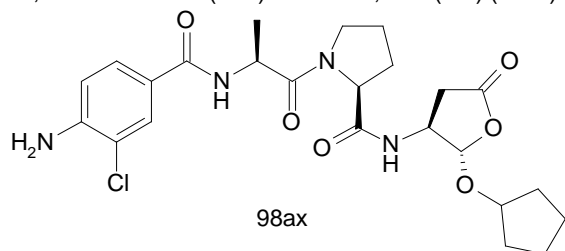
Одержували з 97a й алілового ефіру син-(2-циклопентилокі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,19 г, вихід 59 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,2-2,4 (м, 15H), 2,4-3,1 (м, 2H), 3,6-3,9 (м, 2H), 4,2-4,4 (м, 2H), 4,5-5,0 (м, 4H), 5,40 (д,  $J=5,0$  Гц, 0,35H), 5,55 (д,  $J=5,0$  Гц, 0,65H), 6,8-8,2 (м, 5H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 14,065 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=507$  ( $M+H$ ).



98aw

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксibenзоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98aw).

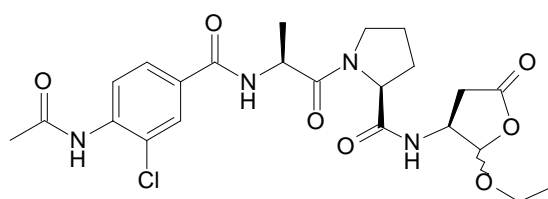
Одержували з трет-бутилового ефіру 1-[2-(4-алілокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти і син-40 відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді біло-жовтої твердої речовини (1,087 г, вихід 64 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,6H), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 2,4H), 1,96 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,28 (м, 0,8H), 2,40 (дд,  $J=17,3$ , 10,2 Гц, 0,8H), 2,56 (м, 0,2H), 2,85 (дд,  $J=17,3$ , 8,5 Гц, 0,8H), 3,09 (дд,  $J=17,7$ , 10,2 Гц, 0,2H), 3,57 (м, 1H), 3,73 (дт,  $J=9,2$ , 7,9 Гц, 0,8H), 4,09 (м, 0,2H), 4,21 (д,  $J=7,9$  Гц, 0,2H), 4,44 (д,  $J=9,8$  Гц, 0,2H), 4,55 (дд,  $J=8,0$ , 3,0 Гц, 0,8H), 4,62 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,89 (д,  $J=11$ , 6 Гц, 0,8H), 5,52 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,8H), 5,82 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,2H), 6,51 (розш., 0,2H), 6,62 (розш., 0,8H), 7,0-7,4 (м, 7H), 7,43 (с, 0,4H), 7,66 (д,  $J=1,0$  Гц, 1, 6H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 10,135 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=564$ , 566 (6:4) ( $\text{M}+\text{H}$ ).



98ax

(2-Циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ax).

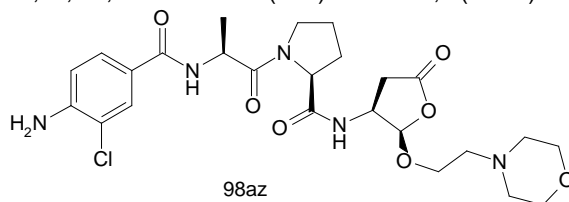
Одержували відповідно до процедури, використаної для одержання (98av) з використанням анти-(2-циклопентилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,24 г, вихід 74 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,41 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 1,7 (м, 7H), 1,98 (розш., 2H), 2,13 (розш., 2H), 2,27 (м, 1H), 2,69 (м, 1H), 2,86 (дд,  $J=18,0$ , 6,8 Гц, 0,7H), 2,98 (дд,  $J=18,3$ , 8,2 Гц, 0,3H), 3,60 (розш., 1,4H), 3,77 (розш., 0,6H), 4,1-4,6 (м, 5H), 4,82 (м, 1H), 5,27 (м, 0,65H), 5,51 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,05H), 5,59 (розш. с, 0,3H), 6,76 (розш., 1H), 7,00 (розш., 1H), 7,49 (розш., 1H), 7,74 (розш., 1H), 7,89 (розш., 1H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 9,756 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=507$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).



98ay

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98ay).

Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти і 97b, згідно зі способом, використаним для 98a. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (51 мг, вихід 18 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, 1:1  $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,08-1,35 (м, 3H), 1,35-1,55 (м, 3H), 1,75-2,44 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,44-3,07 (м, 2H), 3,48-3,97 (м, 2H), 4,18-4,92 (м, 5H), 5,32 (д, 0,4H), 5,47 (д, 0,1H), 5,58 (д, 0,4H), 5,64 (д, 0,1H), 7,70-8,35 (м, 3H). Аналітична ВЕРХ 10,37, 10,54 хв. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=509,2$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



98az

Аліловий ефір [2-(2-хлоретоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти.

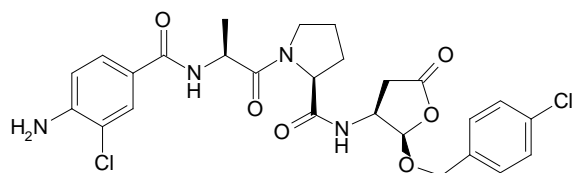
Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксимаєляної кислоти (5,2 г, 20 ммоль), як описано для 40, з використанням етиленхлоргідрину (4,05 мл, 60 ммоль) для одержання 1,84 г (вихід 35 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші епімерів. Для анти-діастереомеру  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,42 (дд,  $J=18,1$  Гц, 1H), 3,00 (дд,  $J=18,1$ , 7,8 Гц, 1H), 3,63 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 4,23 (м, 1H), 4,57 (розш. с, 2H), 5,17 (розш. с, 1H), 5,22 (д,  $H=11,5$  Гц, 1H), 5,29 (д,  $J=16,8$  Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,89 (м, 1H) м.ч. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=264$  ( $\text{M}+\text{H}$ ). Для син-діастереомеру  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,47 (дд,  $J=17,3$ , 10,7 Гц, 1H), 2,83 (дд,  $J=17,3$ , 8,4 Гц, 1H), 3,65 (м, 2H), 3,83 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 4,57 (м, 3H), 5,22 (д,  $H=10$ , 4 Гц, 1H), 5,30 (д,  $J=17,2$  Гц, 1H), 5,33 (м, 1H), 5,47 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 5,89 (ддт,  $J=17,1$ , 11,0, 5,4 Гц, 1H) м.ч. PX-MC ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=264$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

Аліловий ефір [2-(2-морфолін-4-ілетоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти.

Одержують з алілового ефіру [2-(2-хлоретоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти за допомогою реакції з морфоліном (2 екв.) і KI (1 екв.) у DMF.

[2-(2-Морфолін-4-ілетоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбонової кислоти (98az).

Одержують з 97a й алілового ефіру син-[2-(2-морфолін-4-ілетоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти, згідно зі способом, використаним для 98a.



98ba

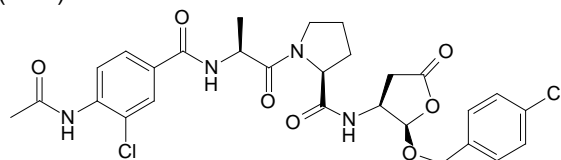
Аліловий ефір [2-(4-хлорбензилоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти.

Одержували з трет-бутилового ефіру 3-алілоксикарбоніламіно-4-гідроксималяної кислоти, як описано для 40, з використанням 4-хлорбензилового спирту для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини. Анти-діастереомер ВЕРХ (колонка С18) 10,924 хв.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,41 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,02 (дд,  $J=18,1$ , 7,8 Гц, 1H), 4,25 (розш., 1H), 4,56 (м, 2H), 4,58 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,79 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,99 (розш., 1H), 5,22 (дд,  $J=10,4$ , 1,1 Гц, 1H), 5,28 (дд,  $J=17,2$ , 1,3 Гц, 1H), 5,44 (с, 1H), 5,86 (м, 1H), 7,25 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,32 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H) м.ч. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e=326$  (M+H). Син-діастереомер ВЕРХ (колонка С18) 10,780 хв.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,47 (дд,  $J=17,3$ , 10,5 Гц, 1H), 2,85 (дд,  $J=17,3$ , 8,4 Гц, 1H), 4,55 (м, 3H), 4,58 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 4,84 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 5,23 (дд,  $J=10,4$ , 1,1 Гц, 1H), 5,30 (д,  $J=16,6$  Гц, 1H), 5,49 (д,  $J=5,00$  Гц, 1H), 5,89 (ддт,  $J=17,1$ , 11,0, 5,4 Гц, 1H), 7,23 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,31 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H) м.ч. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e=326$  (M+H).

[2-(4-Хлорбензилоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоненої кислоти (98ba).

Одержували з 97a й алілового ефіру син-[2-(4-хлорбензилоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти, згідно зі способом, використаним для 98a, для одержання 154 мг (вихід 65 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді біло-рожевої твердої речовини. ВЕРХ (колонка С18) 10,597 хв.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,14 (д,  $J=6,8$  Гц, 0,75H), 1,34 (д,  $J=6,8$  Гц, 2,25H), 1,6 (розш., 0,25H), 1,91 (м, 1H), 2,03 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,29 (м, 0,75H), 2,40 (дд,  $J=17,3$ , 10,3 Гц, 0,75H), 2,51 (м, 0,25H), 2,82 (дд,  $J=17,3$ , 8,5 Гц, 0,75H), 3,08 (дд,  $J=17,9$ , 10,9 Гц, 0,25H), 3,58 (м, 1H), 3,72 (дд,  $J=16,5$ , 8,7 Гц, 0,75H), 4,10 (м,

0,25H), 4,22 (д,  $J=8,0$  Гц, 0,25H), 4,39 (д,  $J=10,8$  Гц, 0,25H), 4,54 (дд,  $J=9,1$ , 2,9 Гц, 0,75H), 4,60 (д,  $J=11,9$  Гц, 0,75H), 4,68 (м, 1H), 4,85 (д,  $J=11,7$  Гц, 0,75H), 4,86 (м, 1H), 5,49 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,75H), 5,81 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,25H), 6,2 (розш., 0,25H), 6,74 (м, 2H), 7,05 (д,  $J=8,5$  Гц, 0,5H), 7,17 (д,  $J=8,4$  Гц, 0,5H), 7,30 (м, 3,25H), 7,48 (дд,  $J=8,4$ , 2,0 Гц, 0,75H), 7,56 (д,  $J=1,9$  Гц, 0,25H), 7,73 (д,  $J=1,9$  Гц, 0,75H), 8,42 (д,  $J=5,7$  Гц, 0,25H) м.ч. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e=563$ , 565 (M+H).

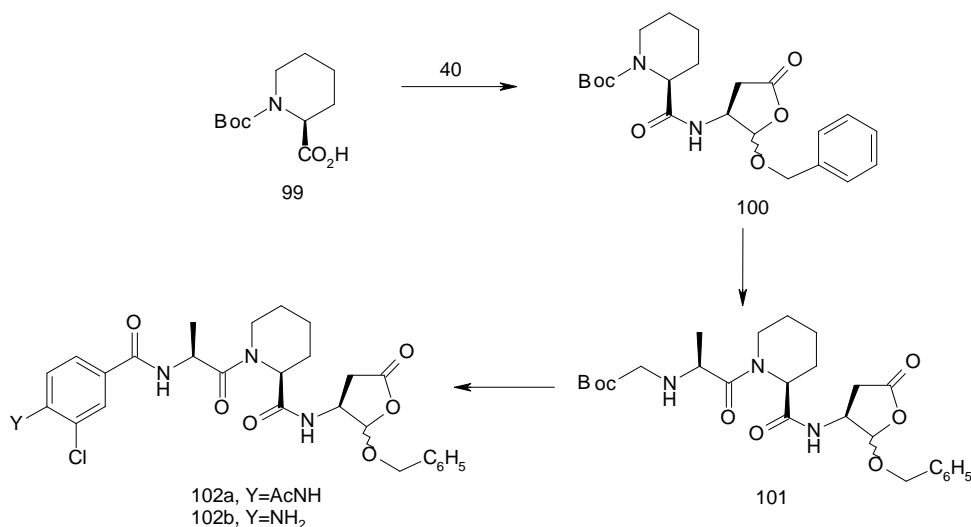


98bb

[2-(4-Хлорбензилоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоненої кислоти (98bb).

Одержували з 97b і алілового ефіру син-[2-(4-хлорбензилоксі)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбамінової кислоти відповідно до процедури, використаної для одержання 98a, для одержання 165 мг (вихід 64 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді біло-жовтої твердої речовини. ВЕРХ (колонка С18) 10,491 хв.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,16 (д,  $J=6,8$  Гц, 0,6H), 1,35 (д,  $J=6,8$  Гц, 2,4H), 1,94 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,28 (м, 1H), 2,40 (дд,  $J=17,3$ , 10,4 Гц, 0,8H), 2,53 (м, 0,2H), 2,84 (дд,  $J=17,3$ , 8,5 Гц, 0,8H), 3,02 (дд,  $J=17,5$ , 10,5 Гц, 0,2H), 3,58 (м, 1H), 3,72 (дд,  $J=17,2$ , 8,3, 8,3 Гц, 0,8H), 4,13 (м, 0,2H), 4,22 (д,  $J=8,2$  Гц, 0,2H), 4,40 (д,  $J=10,9$  Гц, 0,2H), 4,54 (дд,  $J=8,1$ , 3,0 Гц, 0,8H), 4,60 (д,  $J=11,8$  Гц, 0,8H), 4,69 (м, 1H), 4,85 (д,  $J=11,8$  Гц, 0,8H), 4,87 (м, 1H), 5,49 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,8H), 5,80 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,2H), 6,47 (розш., 0,2H), 6,95 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,8H), 7,05 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,4H), 7,18 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,4H), 7,29 (м, 3,2H), 7,49 (дд,  $J=8,6$ , 1,9 Гц, 0,2H), 7,63 (дд,  $J=8,6$ , 1,9 Гц, 0,8H), 7,74 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=1,9$  Гц, 0,8H), 8,25 (д,  $J=6,4$  Гц, 0,2H), 8,51 (м, 0,8H) м.ч. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e=605$ , 607 (M+H).

## Схема XVIII



Трет-бутиловий ефір 2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (100).

Одержували з 1-трет-бутилового ефіру піперидин-1,2-дикарбонової кислоти 99 і 40, згідно зі способом, використаним при одержанні 75, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (2,63 г, вихід 57 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,15-1,79 (м, 15H), 2,12-2,50 (м, 2H), 2,56-2,83 (м, 1H), 2,89 (дд, 0,5H), 3,05 (дд, 0,5H), 3,81-4,15 (розш. с, 1H), 4,36-4,97 (м, 3H), 5,37-5,61 (м, 1H), 6,42-6,89 (розш. с, 1H), 7,17-7,51 (м, 5H). PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=419,4 (MH<sup>+</sup>).

Трет-бутиловий ефір {2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піперидин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти (101).

Трет-бутиловий ефір 2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти (100) розчиняли в 20 % TFA у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 50 хв. Розчинник упарювали і кислоту, що залишилася, азеотропували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4×). Отримане масло розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл) і DMF (5 мл), охолоджували до 0 °С, обробляли DIEA (4,7 мл, 27,0 ммоль), Вос-аланіном (970 мг, 5,1 ммоль), НОВТ (924 мг, 6,8 ммоль) і EDC (1,31 г, 6,8 ммоль) і розчин перемішували в атмосфері N<sub>2</sub> протягом 18 годин. Розчинник концентрували під вакуумом, потім розчиняли в EtOAc і промивали 0,5N NaHSO<sub>4</sub> (2х), насиченим NaHCO<sub>3</sub> (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і упарювали для одержання жовтого гарячої твердої речовини, яку розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і додавали по краплях до діе-

тилового ефіру для одержання білого осаду. Сполуку, зазначена в заголовку, одержували у вигляді білої твердої речовини (1,21 г, вихід 73 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,79 (м, 18H), 1,98-2,19 (м, 0,5H), 2,28-2,88 (м, 3H), 2,89-3,13 (м, 0,5H), 3,78-3,95 (м, 0,5H), 4,21-5,16 (м, 5,5H), 5,38-5,59 (м, 0,3H), 5,66 (д, 0,4H), 5,80 (д, 0,3H), 7,24-7,40 (м, 5H). PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=490,3 (MH<sup>+</sup>).

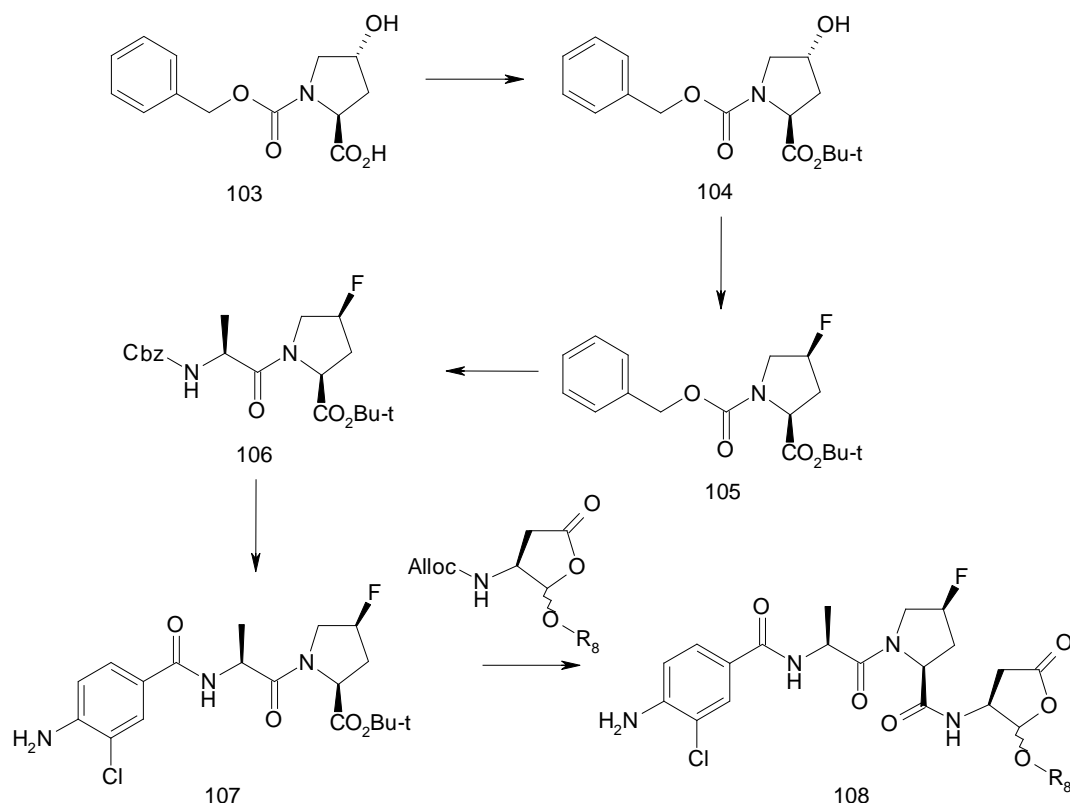
(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти (102a).

Одержували з трет-бутилового ефіру {2-[2-(2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-ілкарбамоїл)-піперидин-1-іл]-1-метил-2-оксоетил}-карбамінової кислоти і 4-ацетиламіно-3-хлорбензойної кислоти за допомогою процедури, використаної при одержанні 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (71 мг, вихід 47 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,10-1,97 (м, 10H), 2,10-2,68 (м, 5H), 2,73-3,24 (м, 2H), 3,62-3,92 (м, 1H), 4,24-5,27 (м, 5H), 5,48-5,59 (м, 0,5H), 5,75-5,85 (м, 0,5H), 6,51-6,61 (д, 1H), 7,05-7,45 (м, 4H), 7,52-8,12 (м, 4H). Аналітична ВЕРХ 8,30хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=585,3 (MH<sup>+</sup>).

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піперидин-2-карбонової кислоти (102b).

Одержували як описано вище для 102a для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, (0,06 г, вихід 27 %) у вигляді жовтої твердої речовини, <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,2-1,8 (м, 7H), 2,1-2,6 (м, 2H), 2,7-3,2 (м, 4H), 3,6-4,0 (м, 1H), 4,3-4,9 (м, 7H), 5,0-5,8 (м, 2H), 6,5-7,0 (м, 2H), 7,2-7,8 (м, 8H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 14,559 (39,6 %), 15,198 (60,4 %). PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=543 (M+H).

Схема XIX



1-Бензиловий ефір, 2-трет-бутиловий ефір 4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (104).

Сполуку 104 одержували відповідно до процедури, використаної для одержання сполуки 95.

Суспензію Cbz-Нур-ОН (4,854 г, 18 ммоль) у DMA (135 мл), хлористого бензилтриетиламонію (4,105 г, 18 ммоль),  $K_2CO_3$  (64 г, 46 ммоль) і 2-бром-2-метилпропану (99 мл, 859 ммоль) перемішували при 55 °C протягом 18 годин. Суміш розводили водою з льодом і екстрагували EtOAc (3×). Органічну фазу промивали водою, розчином 0,5 н  $NaHSO_4$  і насиченим сольовим розчином, сушили і розчинник видаляли під вакуумом для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого масла (5,368 г, вихід 98 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,33 (с, 5H), 1,47 (с, 4H), 2,01-2,14 (м, 1H), 2,22-2,38 (м, 1H), 3,50-3,72 (м, 2H), 4,34-4,45 (м, 1H), 4,45-4,53 (м, 1H), 5,04-5,20 (м, 2H), 7,22-7,42 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 10,14 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=322,2$  ( $MH^+$ ).

1-Бензиловий ефір, 2-трет-бутиловий ефір 4-фторпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (105).

Розчин 104 (4,262, 13,96 ммоль) у  $CH_2Cl_2$  (100 мл) при -78 °C обробляли DAST (1,80 мл, 13,6 ммоль), перемішували протягом 10 хв., потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 60 год. в атмосфері  $N_2$ . Суміш виливали в крижаний  $NaHCO_3$  (10 % розчин, 350 мл) і екстрагували  $CH_2Cl_2$  (2×). Органічну фазу промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і концентрували для одержання коричневого масла (4,299 г), яке очищали миттєвою колонковою хроматографією на силіка-

гелі з використанням гексанів/EtOAc (від 90/10 до 80/20 %). Сполуку, зазначену в заголовку, одержували у вигляді жовтого масла (2,805 г, вихід 64 %).  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1,37 (с, 4,5H), 1,45 (с, 4,5H), 2,20-2,55 (м, 2H), 3,61-3,93 (м, 2H), 4,41 (д, 0,5H), 4,49 (д, 0,5H), 5,03-5,21 (м, 3H), 7,23-7,44 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 12,15 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=324,2$  ( $MH^+$ ).

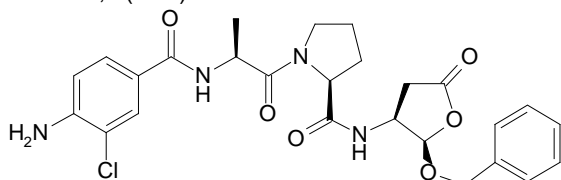
1-Бензиловий ефір, 2-трет-бутиловий ефір 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіл)-4-фторпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (106).

Розчин 105 (2,72 г, 8,42 ммоль) у MeOH (50 мл) і 10 % Pd/C (1,27 г) перемішували в атмосфері  $H_2$  протягом 2 годин, потім фільтрували через целіт і розчинник упарювали для одержання жовтого масла (1,526 г). Це масло розчиняли в  $CH_2Cl_2$  (30 мл) і обробляли DIEA (1,5 мл, 8,6 ммоль), Cbz-ala-ОН (2,34 г, 10,5 ммоль) і EDC (2,32 г, 12 ммоль) при 0 °C. Суміш перемішували ще протягом 10 хв. при 0 °C, потім давали їй нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник концентрували під вакуумом, залишок розчиняли в EtOAc, потім промивали 0,5 н  $NaHSO_4$  (2х), насиченим  $NaHCO_3$  (2х) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним  $Na_2SO_4$  і упарювали для одержання білої твердої речовини, яку очищали миттєвою колонковою хроматографією, з використанням для елюції гексанів/EtOAc (від 80/20 до 60/40 %). Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (286 г, 86 %) з 1-бензилового ефіру, 2-трет-бутилового ефіру 4-фторпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти.  $^1H$ -НМР (500 МГц,

$\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,26-1,59 (м, 12H), 2,20-2,67 (м, 2H), 3,45-4,13 (м, 2H), 4,25-4,47 (м, 1H), 4,58-4,71 (м, 1H), 4,96-5,17 (м, 2H), 5,19-5,45 (м, 1H), 7,23-7,48 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 16,36 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=395,3$  ( $\text{MH}^+$ ).

Трет-бутиловий ефір 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (107).

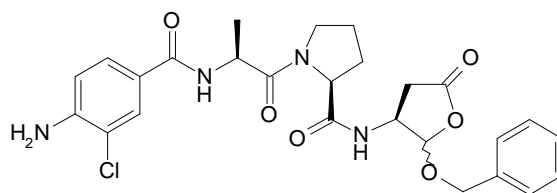
Суспензію 106 (2,65 г, 6,72 ммоль) у MeOH (40 мл) і 10 % Pd/C (1,32 г) перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом 1,5 години, фільтрували через целіт і концентрували для одержання воскоподібної твердої речовини (1,694 г). Тверду речовину розчиняли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 мл) і обробляли DIEA (3,4 мл, 19,5 ммоль), 4-аміно-3-хлорбензойною кислотою (1,362 г, 7,9 ммоль), HOST (1,164 г, 8,62 ммоль) і EDC (1,645 г, 8,57 ммоль) при 0 °C в атмосфері  $\text{N}_2$ . Суміші давали нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Розчинник концентрували під вакуумом. Залишок розчиняли в EtOAc, промивали водою (4х), 0,5 н  $\text{NaHSO}_4$  (2х), насиченим  $\text{NaHCO}_3$  (2х) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали для одержання білої твердої речовини, яку очищали миттєвою колонковою хроматографією з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (від 99/1 до 98/2 %). Продукт одержували у вигляді білої твердої речовини (2,705 г, 97 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,33 (с, 9H), 1,48 (д, 3H), 2,31-2,55 (м, 2H), 3,93 (дд, 1H), 4,02-4,21 (м, 1H), 4,59-4,76 (м, 1H), 5,31 (розш. с, 0,5H), 5,41 (розш. с, 0,5H), 6,78 (д, 1H), 7,57 (дд, 1H), 7,78 (с, 1H), 8,31 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 14,14 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=414,2$  ( $\text{MH}^+$ ).



108a

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (108a).

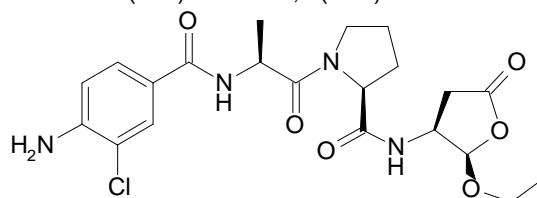
Одержували з алілового ефіру син-(2-бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти і 107a, згідно зі способом, використаним для синтезу 98a. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (41 мг, вихід 15 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,94 (д, 0,3H), 1,07 (д, 1H), 1,40 (м, 1,7H), 2,21-2,65 (м, 2,2H), 2,70-2,85 (м, 1,4H), 2,96-3,08 (м, 1,4H), 2,96-3,08 (дд, 0,4H), 3,57-4,24 (м, 3H), 4,41-4,93 (м, 4H), 5,14-5,45 (м, 1H), 5,60-5,67 (м, 0,6H), 5,77 (д, 0,4H), 6,77 (дд, 1H), 7,15-7,41 (м, 5H), 7,51-7,62 (м, 1H), 7,77 (дд, 1H). Аналітична ВЕРХ 12,83 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=547,1$  ( $\text{MH}^+$ ).



108b

(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (108b).

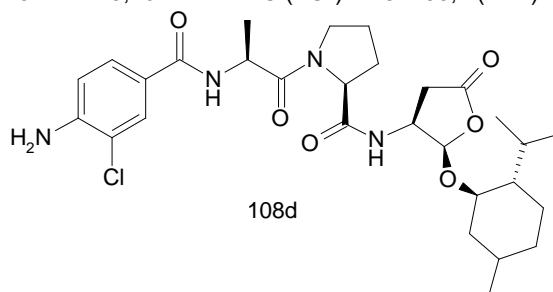
Одержували з алілового ефіру (2-бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти 107a, згідно зі способом, використаним для синтезу 98a. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (654 мг, вихід 54 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,07 (д, 0,5H), 1,25-1,56 (м, 2,5H), 2,21-2,65 (м, 2,3H), 2,68-2,89 (м, 1H), 2,91-3,10 (м, 0,7H), 3,57-4,23 (м, 2H), 4,32-4,95 (м, 5H), 5,16-5,52 (м, 1H), 5,45-5,50 (м, 0,3H), 5,54-5,58 (м, 0,2H), 5,61-5,67 (м, 0,3H), 5,77 (д, 0,2H), 6,72-6,84 (м, 1H), 7,16-7,41 (м, 5H), 7,50-7,65 (м, 1H), 7,71-7,87 (м, 1H). Аналітична ВЕРХ 12,83 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=547,1$  ( $\text{MH}^+$ ).



108c

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (108c).

Одержували з алілового ефіру син-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти і 107a, згідно зі способом, використаним для синтезу 98a, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (100,3 мг, вихід 38 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,09 (т, 1,2H), 1,25 (т, 1,8H), 1,40 (д, 1H), 1,49 (д, 2H), 2,33-2,61 (м, 2H), 2,65-2,95 (м, 2H), 3,44-4,30 (м, 4H), 4,47-4,79 (м, 3H), 5,18-5,25 (м, 0,2H), 5,27-5,36 (м, 0,5H), 5,39-5,46 (м, 0,3H), 5,56 (м, 1H), 6,72-6,94 (м, 0,8H), 7,54-7,69 (м, 0,8H), 7,79 (д, 0,55H), 8,06 (д, 0,55H), 9,00 (д, 0,3H). Аналітична ВЕРХ 8,46 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=485,2$  ( $\text{MH}^+$ ).



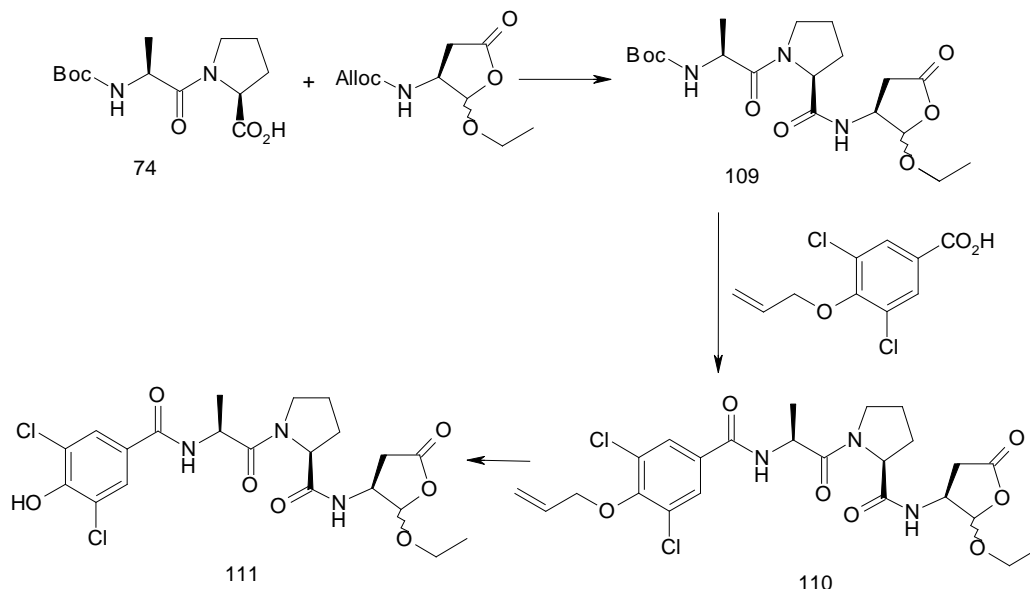
108d

[2-(2-Ізопропіл-5-метилциклогексил)-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідін-2-карбонової кислоти (108d).

Одержували з алілового ефіру {2-[1R-(2S-ізопропіл-5R-метилциклогексикокси)]-5-оксотетрагідрофуран-3-іл}-карбаїнової кислоти і

107а, згідно зі способом, використаним для синтезу 98а, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку (95 мг, вихід 31 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  0,42 (д, 2H), 0,57 (д, 2H), 0,60-1,10 (м, 10H), 1,22-1,76 (м, 6H), 1,96-2,17 (м, 1H), 2,29-2,60 (м, 2H), 2,61-2,88 (м, 1,5H), 3,02-3,23 (дд, 0,5H),

3,37-3,47 (м, 0,5H), 3,50-3,61 (м, 0,5H), 3,63-4,24 (м, 2H), 4,48-4,62 (м, 3H), 5,18-5,48 (м, 1H), 5,72 (д, 0,4H), 5,82 (д, 0,6H), 6,77-6,84 (м, 1H), 7,53-7,67 (м, 1H), 7,78 (д, 0,4H), 7,84 (д, 1H). Аналітична ВЕРХ 8,34 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e$  595 ( $\text{MH}^+$ ).



Трет-бутиловий ефір (2-[2-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбамоїл]-піролідін-1-іл]-1-метил-2-оксоетил)карбамінової кислоти (109).

Одержували з алілового ефіру (2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбамінової кислоти 74, згідно зі способом, використаним для синтезу 75, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді біло-жовтої твердої речовини (660 мг, вихід 73 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,14-1,36 (м, 6H), 1,42 (с, 9H), 1,75-2,29 (м, 4H), 2,48 (дд, 0,5H), 2,58 (дд, 0,5H), 2,72-2,85 (м, 0,5H), 2,99 (дд, 0,5H), 3,43-3,91 (м, 4H), 4,07-4,52 (м, 2,5H), 4,53-4,72 (м, 0,5H), 5,37 (с, 0,5H), 5,57 (д, 0,5H). Аналітична ВЕРХ (суміш 2 діастереомерів) 7,92, 8,14 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e$  414,3 ( $\text{MH}^+$ ).

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-алілокси-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбонової кислоти (110).

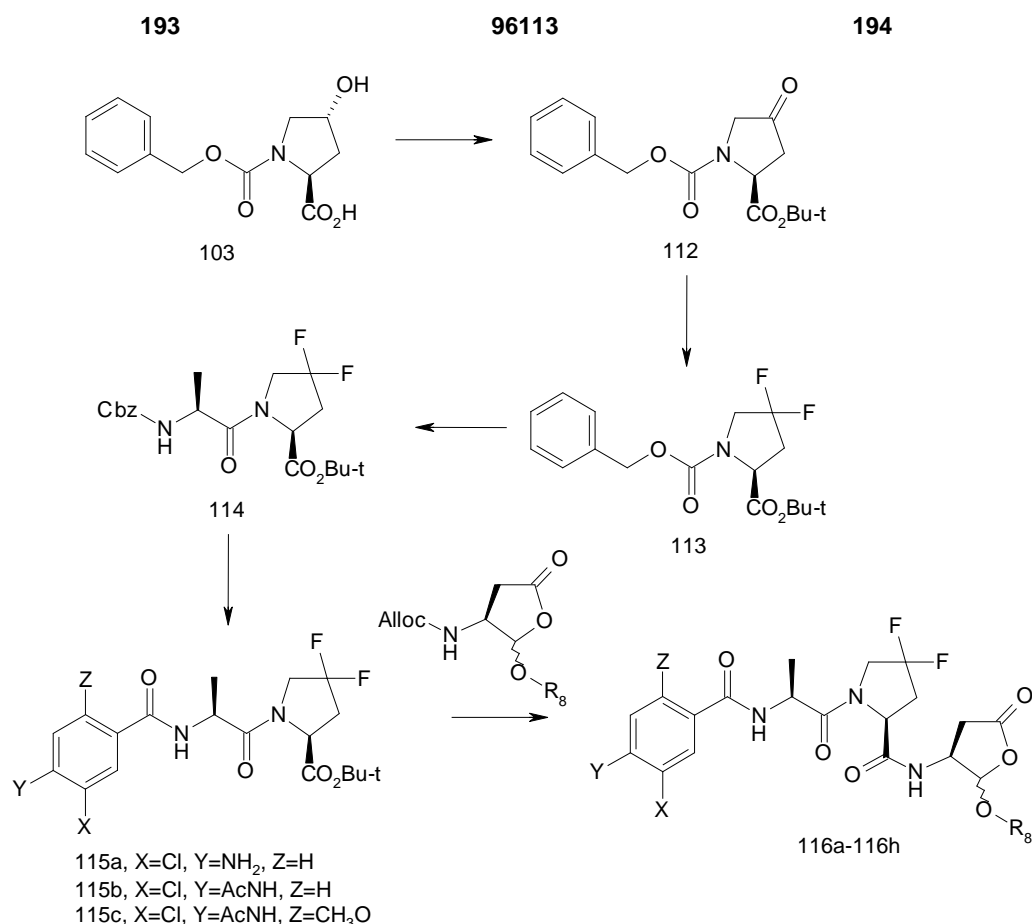
Одержували з 109 і 4-алілокси-3,5-дихлорбензойної кислоти, згідно зі способом, використаним для синтезу 82, для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (228 мг, 65 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,10-1,30 (м, 4H), 1,32-1,52 (м, 3H), 1,63-2,31 (м, 4H), 2,41-2,50 (д, 0,5H), 2,52-2,61 (дд, 0,5H), 2,67-2,81 (м, 0,5H), 2,94-3,05 (дд, 0,5H), 3,47-

3,96 (м, 4H), 4,21-4,81 (м, 5H), 5,22-5,32 (м, 1H), 5,35-5,49 (м, 1,5H), 5,55-5,63 (м, 0,5H), 6,06-6,21 (м, 1H), 7,90 (с, 2H). Аналітична ВЕРХ (суміш 2 діастереомерів) 12,56 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e$  542,3 ( $\text{MH}^+$ ).

(2-Етоксі-3-оксотетрагідро-фуран-3-іл)-амід 1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксибензоїламіно)-пропіоніл]піролідін-2-карбонової кислоти (111).

До розчину 110 (194 мг, 0,36 ммоль) у  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) додавали DMBA (70,7 мг, 0,45 ммоль) і  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (50,3 мг, 0,044 ммоль) при 0 °C. Через 15 хв. розчин нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 2 годин, розводили  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , потім промивали водою (2×) і насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали для одержання сирого продукту. Миттєва хроматографія з використанням  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (від 99/1 до 95/5 %) дала сполуку, зазначену в заголовку (138,6 мг, вихід 77 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1,13-1,31, (м, 3H), 1,35-1,49 (м, 3H), 1,84-2,35 (м, 4H), 2,43-3,05 (м, 2H), 3,48-3,93 (м, 4H), 4,22-4,80 (м, 3H), 5,38 (д, 0,4H), 5,46 (с, 0,1H), 5,55-5,61 (м, 0,5H), 7,76-7,94 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 8,70 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e$  502,2 ( $\text{MH}^+$ ).



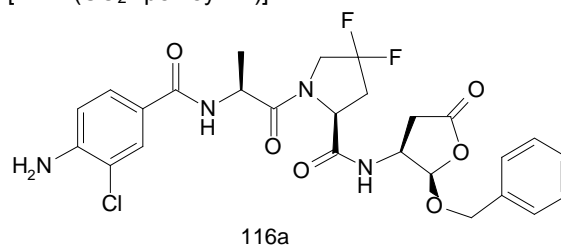


Сполуки 116a-116h одержували, як описано вище для сполук 98, лише заміняючи трет-бутиловий ефір 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіоніл)-піролідін-2-карбонової кислоти (95) трет-бутиловим ефіром 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіоніл)-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (114).

Одержання трет-бутилового ефіру 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіоніл)-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (114).

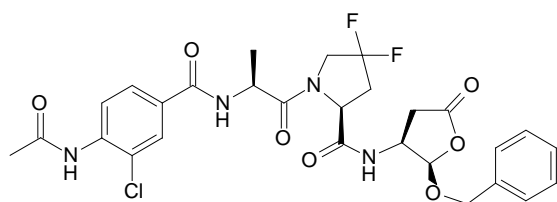
Розчин 1-бензилового ефіру, 2-трет-бутилового ефіру 4,4-дифторпіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (113) (Karapewsky et.al., J. Med. Chem. 33, pp. 1459-1469 (1990)) (0,42 г, 1,23 ммоль) і 10 % паладію на вуглєці (0,22 г) у метанолі (6 мл) перемішували при тиску водню 1 атм. протягом 3 год. Суміш фільтрували через целіт і упарювали. Залишок розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) і DMF (2мл) і охолоджували до 0 °С. Додавали 2-бензилоксикарбоніламінопропіонову кислоту (0,30 г, 1,35 ммоль), EDC (0,30, 1,54 ммоль), DIEA (0,65 мл) і HOBT (0,17 г, 1,23 ммоль) і реакційну суміш перемішували 0,5 год. при 0 °С, потім 16 год. при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчинник видаляли під вакуумом і залишок розчиняли в етилацетаті, потім промивали 10 % бісульфатом натрію, насиченим бікарбонатом натрію, водою і насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію й упарювали. Очищення миттєвою хроматографією на двоокисі кремнію з елюцією 25:75 етилацетатом:гексанами дало трет-бутиловий ефір 1-(2-бензилоксикарбоніламінопропіоніл)-4,4-

дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (0,39 г, вихід 77 %) у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,3-1,6 (м, 12H), 2,5 (м, 0,8H), 2,7 (м, 1,2H), 3,9 (м, 1H), 4,1 (м, 1H), 4,4 (м, 1H), 4,7 (м, 1H), 5,1 (м, 2H), 5,59 (розш. д, J=7,7 Гц, 0,8H), 5,7 (розш. д, J=7,7 Гц, 0,2H), 7,35 (м, 5H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 17,069 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=413 (M+H), 357 (M+H-трет-бутил), 313 [M+H-(CO<sub>2</sub> трет-бутил)].



(2-Бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116a).

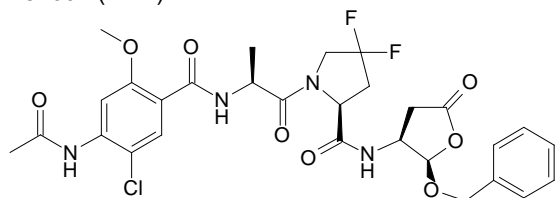
Одержували з 115a і син-40 для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,14 г, вихід 73 %). <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,0-1,5 (м, 3H), 2,0-3,5 (м, 4H+CH<sub>3</sub>OH), 3,5-5,5 (м, 6H+H<sub>2</sub>O), 5,6-5,8 (м, 1H), 6,7-6,8 (м, 1H), 7,1-7,8 (м, 8H), 8,2-8,6 (м, 1H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 13,744 хв. РХ-МС (ES<sup>+</sup>): m/e=565 (M+H).



116b

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116b).

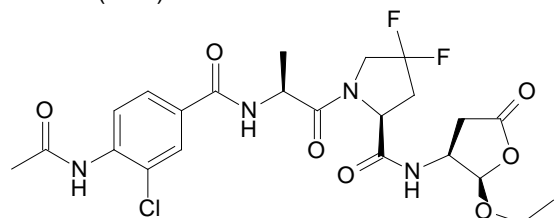
Одержували з 115b і син-40 для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,08 г, вихід 38 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,03 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,4Н), 1,30 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,6Н), 2,25 (д,  $J=2,9$  Гц, 3Н), 2,4-3,2 (м, 4Н), 3,6-4,4 (м, 4Н), 4,6-4,9 (м, 3Н), 5,52 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,6Н), 5,78 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,4Н), 6,6 (розш. с, 1Н), 6,9-7,9 (м, 8Н), 8,39 (д,  $J=8,1$  Гц, 0,4Н), 8,44 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,6Н), 8,74 (д,  $J=6,8$  Гц, 1Н) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 11,830 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=607$  (M+H).



116c

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116c).

Одержували з 115c і син-40 для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,07 г, вихід 29 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,99 (д,  $J=6,9$  Гц, 1,35Н), 1,32 (д,  $J=6,9$  Гц, 1,65Н), 2,25 (с, 1,5Н), 2,26 (с, 1,5Н), 2,3-3,2 (м, 4Н), 3,95 (с, 0,55Н), 3,98 (с, 0,45Н), 3,7-4,1 (м, 2,5Н), 4,2-4,5 (м, 1,5Н), 4,6-4,9 (м, 3Н), 5,52 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,55Н), 5,80 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,45Н), 7,0-7,4 (м, 4Н), 7,7-7,9 (м, 2Н), 8,0-8,4 (м, 2Н), 8,49 (д,  $J=6,5$  Гц, 1Н), 8,93 (д,  $J=6,7$  Гц, 1Н) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка ціано) 12,959 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=637$  (M+H).

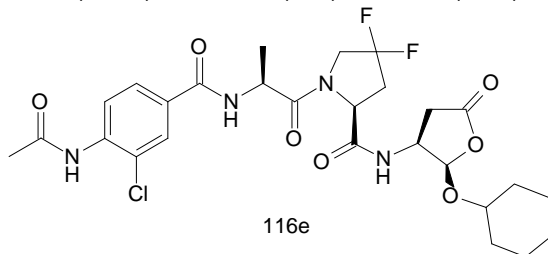


116d

(2-Етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116d).

Одержували з 115b і алілового ефіру син-(2-етоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші 92:8 епімерів. Білувата тверда речовина (0,27 г, вихід 66 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500

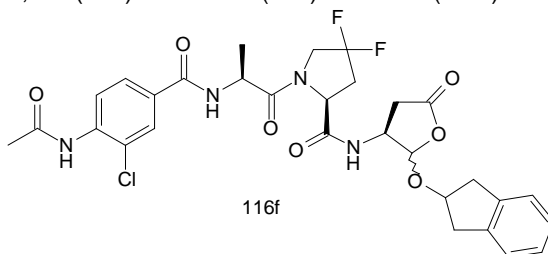
МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0-1,5 (м, 6Н), 2,25 (с, 1,8Н), 2,26 (с, 1,2Н), 2,3-3,1 (м, 4Н), 3,3-4,3 (м, 4Н), 4,5-4,9 (м, 3Н), 5,45 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,75Н), 5,59 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,25Н), 6,7-7,1 (м, 2Н), 7,62 (дд,  $J=8,7$ , 2,0 Гц, 1Н), 7,76 (м, 1Н), 7,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1Н), 8,48 (м, 1Н) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка С18) 13,300 (91,8 %), 14,046 (8,2 %) хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=545$  (M+H).



116e

(2-Циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116e).

Одержували з 115b і алілового ефіру син-(2-циклогексилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбаїнової кислоти для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші 93:7 епімерів.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0-2,0 (м, 13Н), 2,25 (с, 2Н), 2,26 (с, 1Н), 2,40 (дд,  $J=17,3$ , 10,1 Гц, 1Н), 2,84 (дд,  $J=17,3$ , 8,5 Гц, 1Н), 2,5-3,0 (м, 2Н), 3,5-4,3 (м, 3,5Н), 4,5-4,9 (м, 2,5Н), 5,59 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,75Н), 5,76 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,25 Н), 6,74 (розш. д,  $J=5,7$  Гц, 0,25Н), 6,93 (розш. д,  $J=7,1$  Гц, 1Н), 7,06 (розш. д,  $J=7,8$  Гц, 0,75Н), 7,62 (дд,  $J=8,6$ , 2,0 Гц, 1Н), 7,78 (м, 1Н), 7,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1Н), 8,35 (розш. д,  $J=6,6$  Гц, 0,25Н), 8,50 (розш. д,  $J=8,2$  Гц, 0,75Н) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка С18) 17,112 (93 %), 17,433 (7 %) хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=599$  (M+H).



116f

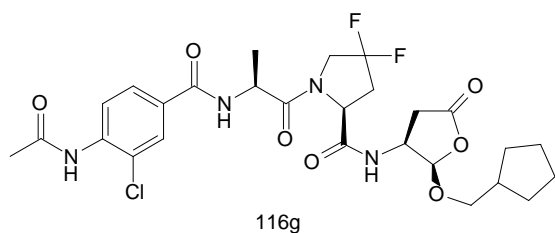
[2-(Інданол-2-іл)оксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116f).

Одержували з 115b і алілового ефіру [2-(інданол-2-іл)оксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл]-карбаїнової кислоти для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді суміші 62:38 епімерів. Білувата тверда речовина (0,34 г, вихід 71 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,09 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,6Н), 1,21 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,9Н), 1,33 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,9Н), 1,42 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,6Н), 2,28 (с, 2Н), 2,29 (с, 1Н), 2,40 (дд,  $J=17,4$ , 10,3 Гц, 1Н), 2,4-3,3 (м, 7Н), 3,6-4,2 (м, 2Н), 4,5-4,8 (м, 4Н), 5,66 (м, 0,6Н), 5,84 (д,  $J=4,3$  Гц, 0,2Н), 6,22 (м, 0,2Н), 6,7-7,0 (м, 2Н), 7,2-7,3 (м, 4Н), 7,5-7,7 (м, 1Н), 7,8-8,0 (м, 2Н), 8,52 (м, 0,6Н), 8,62 (розш. д,  $J=6,5$  Гц, 0,4Н) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка С18) 16,556 (62,0 %), 16,824 (38,0 %) хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=633$  (M+H).

197

96113

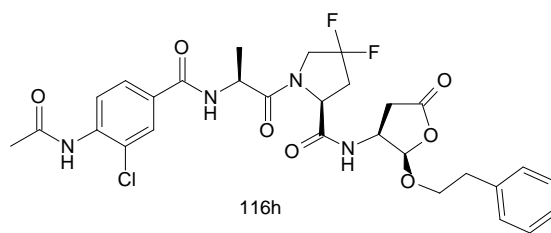
198



116g

(2-Циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116g).

Одержували з 115b і алілового ефіру син-(2-циклопентилметоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,20 г, вихід 44 %).  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,0-1,8 (м, 11H), 1,9-3,0 (м, 5H), 2,26 (с, 3H), 3,29 (м, 0,25H), 3,47 (м, 0,75H), 3,58 (м, 0,25H), 3,74 (м, 0,75H), 3,8 (м, 0,75H), 4,1 (м, 0,25H), 4,25 (м, 1H), 4,4-4,8 (м, 3H), 5,44 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,75H), 5,62 (д,  $J=5,2$  Гц, 0,25H), 6,7 (розш., 0,25H), 6,91 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 7,1 (м, 0,75H), 7,59 (д,  $J=8,5$  Гц, 0,25H), 7,63 (дд,  $J=8,5$ , 2,5 Гц, 0,75H), 7,75 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,33 (розш. д,  $J=6,5$  Гц, 0,25H), 8,49 (уш.д,  $J=8,4$  Гц, 0,75H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C18) 17,705 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=599$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

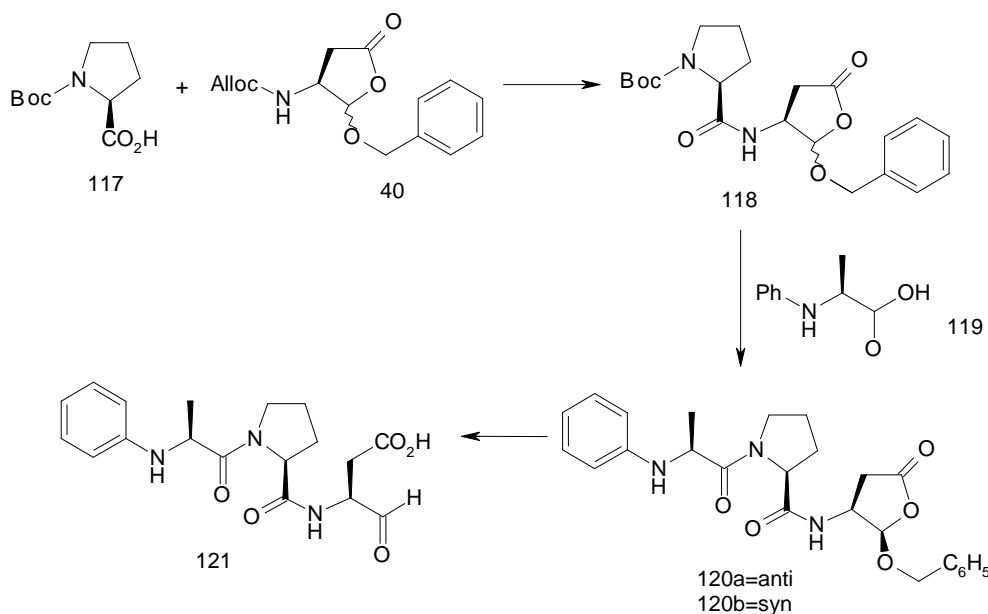


116h

(2-фенілетоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-[2-(4-ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідін-2-карбонової кислоти (116h).

Одержували з 115b і алілового ефіру син-5-оксо-2-фенетилметокситетрагідрофуран-3-іл)-карбамінової кислоти для одержання сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої твердої речовини (0,15 г, вихід 24 %),  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 0,75H), 1,40 (д,  $J=6,9$  Гц, 2,25H), 2,25 (с, 2,25H), 2,26 (с, 0,75H), 2,3-3,0 (м, 6H), 3,7-4,8 (м, 7H), 5,38 (д,  $J=5,3$  Гц, 0,75H), 5,67 (д,  $J=5,1$  Гц, 0,25H), 6,65 (м, 1H), 6,90 (д,  $J=7,0$  Гц, 0,75H), 7,06 (д,  $J=7,6$  Гц, 0,25H), 7,1-7,3 (м, 5H), 7,57 (д,  $J=8,6$  Гц, 0,25H), 7,63 (д,  $J=8,6$  Гц, 0,75H), 7,75 (м, 1H), 7,86 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=6,2$  Гц, 0,25H), 8,49 (д,  $J=8,3$  Гц, 0,75H) м.ч. Аналітична ВЕРХ (колонка C1) 17,265 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=621$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).

## Схема XXII



Трет-бутиловий ефір 2-(2-бензилокси-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)карбаміоні-піролідін-1-карбонової кислоти (118).

Одержували з 40 (1,16 г, 4,0 ммоль) і Boc-Pro-OH відповідно до процедури, застосовуваної для одержання 100 (схема XVIII) для одержання 1,53 г (вихід 94 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1,61 (розш., 9H), 1,88 (розш., 2H), 2,00-2,50 (м, 3H), 2,80-3,10 (м, H), 3,20-3,60 (м, 2H),

4,05-4,45 (м, 1,5H), 4,58-4,80 (м, 1,5H), 4,83-4,98 (м, H), 5,43-5,53 (м, H), 7,26-7,45 (м, 5H), 7,60-7,80 (д, H). Аналітична ВЕРХ 11,32 хв. РХ-МС:  $m/e=405$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).

S-феніламінопропіонова кислота (119).

Суміш аланіну (356 мг, 4,0 ммоль), йодбензолу (816 мг, 4,0 ммоль), транс-дихлорбіс(три-о-толілфосфін)паладію (II) ( $\text{Pd}[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2\text{Cl}_2$ ) (160 мг, 0,2 ммоль), йодиду міді (I) (40 мг, 0,2 ммоль),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (552 мг, 4,0 ммоль), хлориду бензилтриетиламонію (160 мг, 0,8 ммоль), триетиламіну (1,6 мл)

і води (0,8 мл) у DMF (8 мл) перемішували в атмосфері азоту при 100 °С протягом 20 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (50 мл) і водою (50 мл), підкисляли 6 М HCl до pH = від 2 до 3. Водний шар екстрагували етилацетатом (50 мл х 4). Об'єднані органічні шари промивали водою, насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали під вакуумом, що дало червоне масло. Миттєва хроматографія з застосуванням гексану/етилацетату/оцтової кислоти (від 95/5/0,5 до 80/20/0,5) дала 300 мг (вихід 45 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді рожевої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD = 0,5 мл/3 краплі) δ 1,45 (д, 3H), 4,02-4,15 (м, H), 6,57-6,70 (м, 3H), 7,11-7,25 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 6,10 хв. РХ-МС: m/e=166 (M+H<sup>+</sup>).

(2-Бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-амід 1-(2-феніламінопропіоніл)-піролідін-2-карбонової кислоти (120a і 120b).

Розчин 118 (405 мг, 1,0 ммоль) обробляли TFA (2 мл) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) протягом однієї години. Реакційний розчин упарювали під вакуумом і азеотропували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> чотири рази для одержання (2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду піролідін-2-карбонової кислоти у вигляді блідожовтої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,87-2,15 (м, 4H), 2,30-2,70 (м, 2H), 2,80-3,08 (м, H), 3,45 (розш., 2H), 4,35-4,98 (м, 3H), 5,30-5,56 (м, H), 7,10-7,60 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 7,78/8,20 хв. РХ-МС: m/e=305 (M+H<sup>+</sup>).

2-Феніламінопропіонову кислоту (119) (300 мг, 1,8 ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) обробляли НОВТ (270 мг, 2,0 ммоль) і EDC (2,1 г, 11 ммоль) при 0 °С протягом 10 хв. Додавали діізопропілетиламін (2 мл), потім розчин (2-бензилоксі-5-оксотетрагідрофуран-3-іл)-аміду піролідін-2-карбонової кислоти в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4

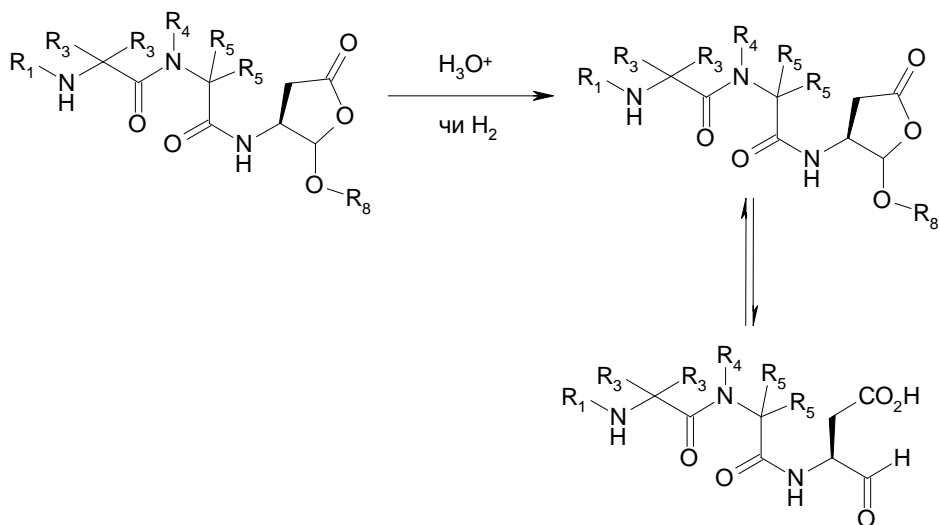
годин, розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл), промивали водою, потім насиченим сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували й упарювали під вакуумом, що дало блідожовту тверду речовину. Миттєва хроматографія з застосуванням CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/метанолу (від 99/1 до 98/2) дала 151 мг (вихід 33 %) анти-діастереомеру сполуки (120a), зазначеної в заголовку, і 129 мг (вихід 29 %) син-діастереомеру (120b) у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) для анти-діастереомеру δ 1,37-1,41 (м, 3H), 1,50-2,45 (м, 4H), 2,60-2,70 (м, 0,3H), 2,89-2,94 (м, 0,7H), 3,40-3,80 (м, 2H), 4,10-4,50 (м, 3H), 4,50-4,90 (м, 3H), 5,26 (с, 0,3H), 5,38 (с, 0,7H), 6,45-6,60 (м, 2,3H), 6,65-6,80 (м, H), 7,10-7,20 (м, 2,5H), 7,25-7,50 (м, 4,5H), 7,53-7,70 (м, 0,7H), 7,82 (д, H); для син-діастереомеру δ 0,86-0,89 (м, H), 1,20-1,40 (м, 4H), 1,80-2,45 (м, 4H), 2,80-2,86 (м, H), 3,58-3,65 (м, 2H), 4,20-4,40 (м, H), 4,50-4,75 (м, 2H), 4,90 (д, H), 5,52 (д, H), 6,45-6,70 (м, 3H), 6,75-6,85 (м, H), 7,10-7,20 (м, 2,3H), 7,30-7,50 (м, 5,7H). Аналітична ВЕРХ 10,55 хв. для анти-діастереомеру і 10,62 хв. для син-діастереомеру; РХ/МС: m/e=452 (M+H<sup>+</sup>) для обох діастереомерів.

4-Оксо-3-[[1-(2-феніламінопропіоніл)-піролідін-2-карбоніл]-аміно]-масляна кислота (121).

Одержували з 120 (151 мг, 0,33 ммоль), використовуючи спосіб гідролізу А для одержання 101 мг (вихід 83 %) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>OD = 1/1) δ 1,20-1,65 (м, 2H), 1,65-2,35 (м, 3H), 2,40-3,00 (м, H), 3,20-3,80 (м, 2H), 3,90-4,90 (м, 7H), 7,25-7,80 (м, 5H). Аналітична ВЕРХ 6,38 хв. РХ-МС: m/e=362 (M+H<sup>+</sup>).

ЗАГАЛЬНІ ПРОЦЕДУРИ ДЛЯ ОДЕРЖАННЯ СПОЛУК ВТІЛЕННЯ С ФОРМУЛИ І (СХЕМИ XXIII-XXV)

Схема XXIII



Спосіб гідролізу А:

Зразок алкілгеміацеталу в кількості 0,005-50 ммоль розчиняли в 2,5 н HCl/CH<sub>3</sub>CN (10/1) і пере-

мішували при кімнатній температурі до завершення реакції. Отриманий водний шар промивали діе-

тиловим ефіром (2x20 мл) і ліофілізували для одержання продукту.

Спосіб гідролізу В:

Зразок алкілгеміацеталю в кількості 0,005-50 ммоль поміщали в нерозбавлену мурашину кислоту і перемішували протягом ночі при кімнатній температурі.

Суміш розтирали із сумішшю 3:1 гексан/діетиловий ефір для одержання преципітату. Розчинник декантували і преципітат промивали діетиловим ефіром для одержання продукту.

Спосіб гідролізу С:

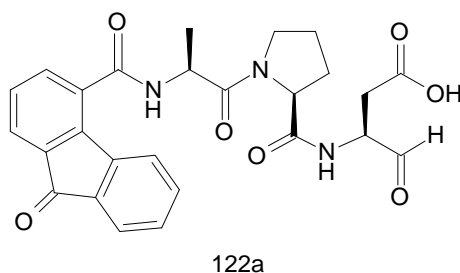
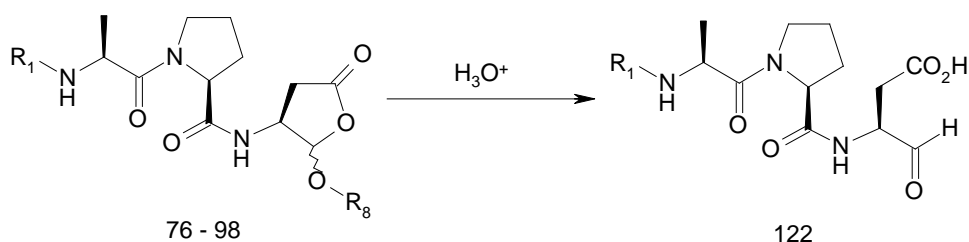
Зразок алкілгеміацеталю в кількості 0,005-50 ммоль розчиняли в  $\text{CH}_3\text{OH}$  і 20 %  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  і перемішували в атмосфері  $\text{H}_2$  до завершення реак-

ції. Отриману суспензію фільтрували і розчин концентрували під вакуумом, потім розтирали із сумішшю 3:1 гексан/діетиловий ефір для одержання преципітату. Розчинник декантували і преципітат промивали діетиловим ефіром для одержання продукту.

Спосіб гідролізу D:

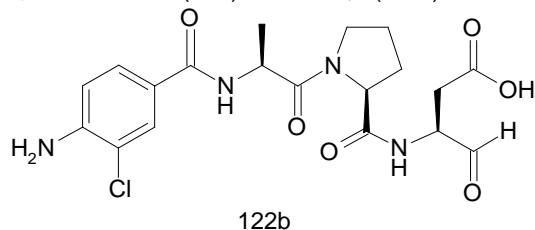
Зразок алкілгеміацеталю в кількості 0,005-50 ммоль у  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$  (1/2) трясали з кислотою смолою (Dowex 50w x 2, тип  $\text{H}^+$ ) до завершення реакції. Розчин фільтрували і смолу промивали  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{вода}$  (1/4). Отриманий водний шар промивали діетиловим ефіром, концентрували до меншого об'єму під вакуумом, потім ліофілізували для одержання продукту.

Схема XXIV



4-Оксо-3-[(1-{2-[9-оксо-9H-флуорен-4-карбоніл]-аміно}-пропіоніл)-піролідін-2-карбоніл]-аміно]-масляна кислота (122a).

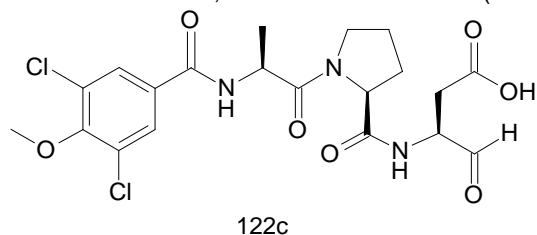
109,0 мг (0,19 ммоль) зразка 91 гідролізували за способом А для одержання 88 мг (вихід 96 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,15 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=492,2$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).



3-[(1-{2-(4-Аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл}-піролідін-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомасляна кислота (122b).

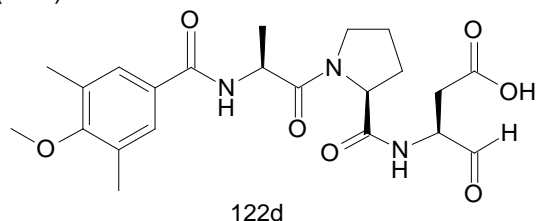
51,0 мг (0,096 ммоль) зразка 76 гідролізували згідно зі способом А для одержання 43,0 мг (вихід 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку.  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}/\text{D}_2\text{O}$ : 0,5 мл/10 крапл.)  $\delta$  1,37-1,52 (м, 3H), 1,80-2,20 (м, 3H), 2,20-2,37 (м, H), 2,49-2,60 (м, H), 2,60-2,75 (м, H), 3,70-3,80 (м, H), 3,80-3,95 (м, H), 4,20-4,35 (м, H), 4,40-4,50 (м, H),

4,50-4,70 (м, H), 4,70-4,85 (м, H), 6,85-6,87 (д, H), 7,58-7,60 (м, H), 7,77 (с, H). Час утримання при аналітичній ВЕРХ 6,54 хв. РХ-МС:  $m/z=439$  ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).



3-[(1-{2-(3,5-Дихлор-4-метоксibenзоїламіно)-пропіоніл}-піролідін-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомасляна кислота (122c).

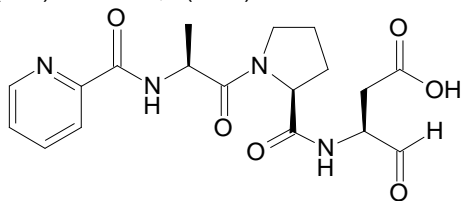
51,0 мг (0,088 ммоль) зразка 92 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 24,0 мг (вихід 56 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,41 хв. РХ-МС ( $\text{ES}^+$ ):  $m/e=488,3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ).



3-[(1-{2-(4-Метокси-3,5-диметилбензоїламіно)-пропіоніл}-піролідін-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомасляна кислота (122d).

55,0 мг (0,102 ммоль) зразка 77 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 44,0 мг (вихід 96 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ ( $\text{C}18$ ) 8,70 хв.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 500 МГц)  $\delta$  1,23-1,70 (м, 3H), 1,80-2,70 (м, 10H), 2,70-3,15 (м, 2H), 3,58-4,20 (м, 5H), 4,32-5,50 (м,

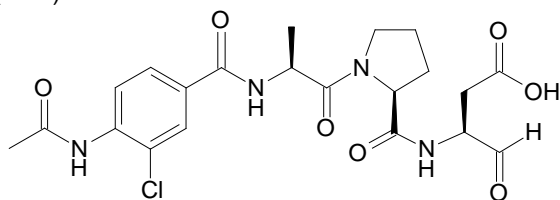
3H), 5,60-6,00 (м, H), 6,80-7,90 (м, 4H). PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=448,2 (M+H).



122e

4-Оксо-3-[(1-{2-[пиридин-2-карбоніл]-аміно}-пропіоніл)-піролідин-2-карбоніл]-аміно]-масляна кислота (122e).

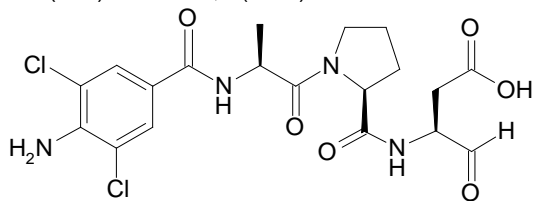
55,0 мг (0,114 ммоль) зразка 88 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 30,0 мг (вихід 67 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 4,60 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=391,3 (M+H).



122f

3-({1-[2-(4-Ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (122f).

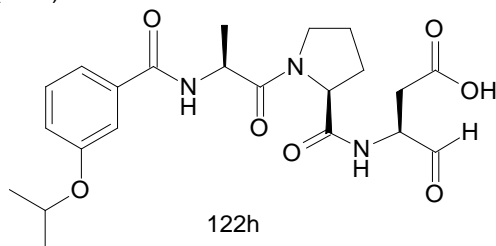
52,0 мг (0,091 ммоль) зразка 78 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 40,0 мг (вихід 91 %) сполуки, зазначеної в заголовку. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,08-1,61 (м, 3H), 1,77-2,41 (м, 3H), 2,21 (с, 3H), 2,41-2,77 (м, 2H), 3,43-3,63 (м, 0,3H), 3,65-3,76 (м, 1H), 3,81-3,94 (м, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,42-4,64 (м, 1,7H), 4,77 (кв, 1H), 7,79 (дд, 1H). Аналітична ВЕРХ 4,97 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=481,3 (M+H).



122g

3-({1-[2-(4-Аміно-3,5-дихлорбензоїламіно)-пропіоніл]-3-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (122g).

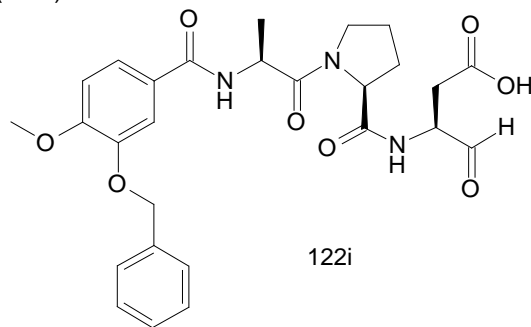
44,3 мг (0,079 ммоль) зразка 89 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 30 мг (вихід 81 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,40 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=473,2 (M+H).



122h

3-({1-[2-(3-Ізопропоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (122h).

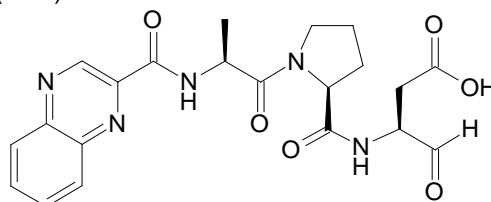
52,0 мг (0,097 ммоль) зразка 79 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 30 мг (вихід 69 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 8,92 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=448,3 (M+H).



122i

3-({1-[2-(3-Бензилокси-4-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (122i).

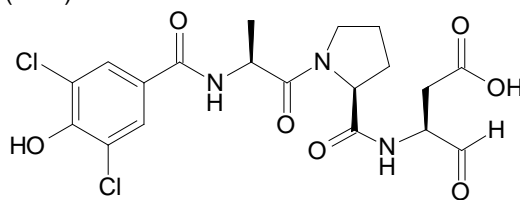
50,8 мг (0,082 ммоль) зразка 81 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 22,4 мг (вихід 52 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,72 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=526,3 (M+H).



122j

4-Оксо-3-[(1-{2-[(хіноксалін-2-карбоніл)-аміно]-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-масляна кислота (122j).

38,0 мг (0,072 ммоль) зразка 80 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 32,0 мг (вихід 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,95 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=442,3 (M+H).

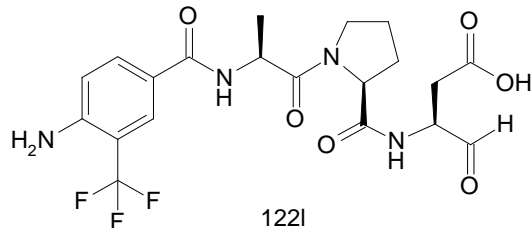


122k

3-({1-[2-(3,5-дихлор-4-гідроксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл}-аміно)-4-оксомасляна кислота (122k).

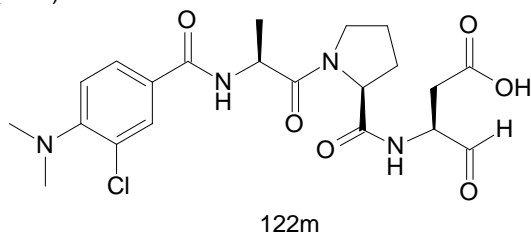
35 мг (0,060 ммоль) зразка 83 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 29,4 мг (вихід 75 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,91 хв. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,47 (м, 3H), 1,8-2,3 (м, 4H), 2,49 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,5 (розш. м, 0,2H), 3,69 (розш. м, 0,9H), 3,84 (розш. м, 0,9H), 4,27 (м, 1H), 4,46 (м, 1H), 4,57 (м,

1H), 4,73 (м, 1H), 7,83 (м, 2H) м.ч. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=474,1 (M+H).



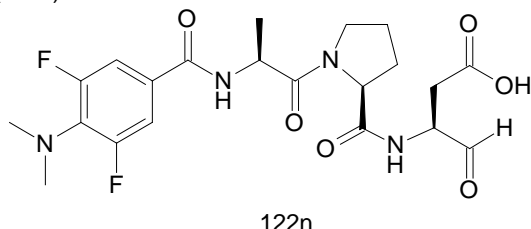
3-((1-[2-(4-Аміно-3-трифторметилбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122l).

10 мг (0,021 ммоль) зразка 98w гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 7,9 мг (вихід 94 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,64 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=473,3 (M+H).



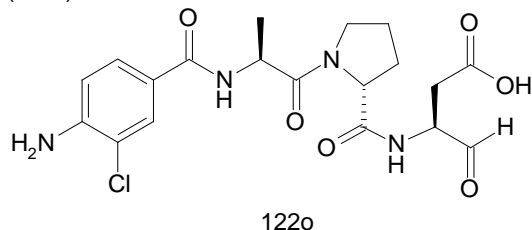
3-((1-[2-(3-Хлор-4-диметиламінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122m).

10,0 мг (0,021 ммоль) зразка 98x гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 7,0 мг (вихід 84 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,15 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=467,3 (M+H).



3-((1-[2-(4-Диметиламіно-3,5-дифторбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122n).

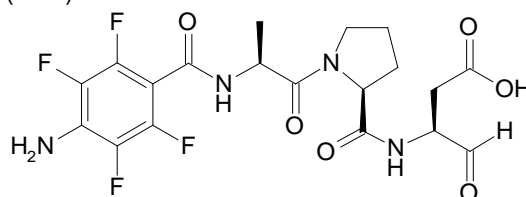
20,0 мг (0,043 ммоль) зразка 98у гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 16,8 мг (вихід 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,86 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=469,3 (M+H).



3-((1-[2-(4-Аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122o).

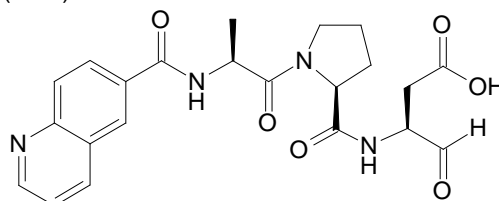
20,0 мг (0,046 ммоль) зразка 98т гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 16,7

мг (вихід 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 8,47 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=439,2 (M+H).



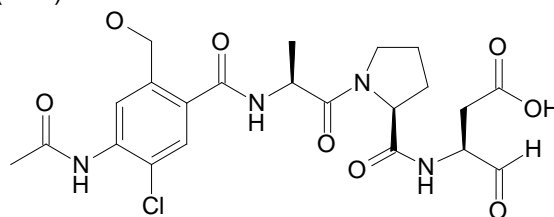
3-((1-[2-(4-Аміно-2,3,5,6-тетрафторбензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122p).

20,0 мг (0,042 ммоль) зразка 98z гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 15,3 мг (вихід 91 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,90 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=477,2 (M+H).



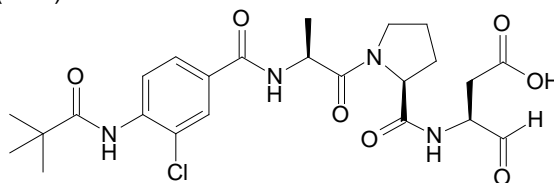
4-Оксо-3-((1-[2-((хінолін-6-карбоніл)-аміно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-масляна кислота (122q).

44 мг (0,080 ммоль) зразка 93 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 41 мг (вихід 100 %) сполуки, зазначеної в заголовку. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,24-1,69 (м, 3H), 1,75-2,37 (м, 4H), 2,39-2,87 (м, 2H), 3,46-4,04 (м, 2H), 4,11-4,77 (м, 3H), 8,19 (дд, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,56-8,58 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 9,27-9,39 (м, 2H). Аналітична ВЕРХ 4,91 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=441,2 (M+H).



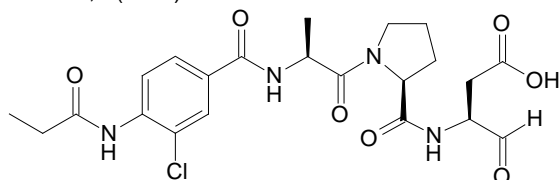
3-((1-[2-(4-Ацетиламіно-5-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-піролідін-2-карбоніл)-аміно)-4-оксомасляна кислота (122r).

44,5 мг (0,074 ммоль) зразка 87 гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 34,5 мг (вихід 91 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,88 хв. PX-MC (ES<sup>+</sup>): m/e=511,2 (M+H).



3-[(1-[2-[3-Хлор-4-(2,2-диметилпропіонаміно)-бензоїламіно]-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (122s).

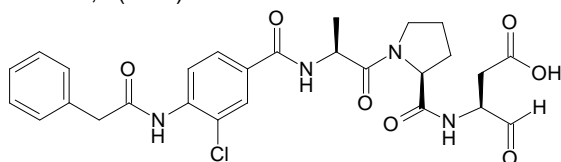
19,0 мг (0,036 ммоль) зразка 98aa гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 14,5 мг (вихід 90 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,28 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=523,3$  ( $M+H$ ).



122t

3-[(1-[2-(3-Хлор-4-пропіонамінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (122t).

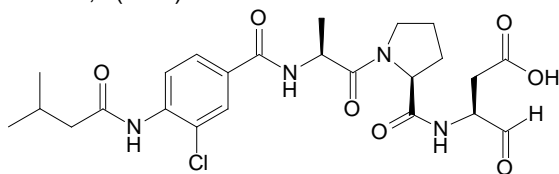
21,0 мг (0,042 ммоль) зразка 98ab гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 17,5 мг (вихід 97 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 5,72 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=495,2$  ( $M+H$ ).



122u

3-[(1-[2-(3-Хлор-4-фенілацетиламінобензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (122u).

10,0 мг (0,017 ммоль) зразка 98ac гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 7,9 мг (вихід 85 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 7,52 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=557,2$  ( $M+H$ ).

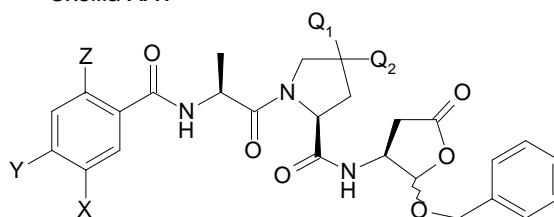


122v

3-[(1-[2-(3-Хлор-4-(3-метилбутириламіно)-бензоїламіно)-пропіоніл]-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (122v).

8,0 мг (0,015 ммоль) зразка 98ad гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 6,5 мг (вихід 96 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,92 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=523,2$  ( $M+H$ ).

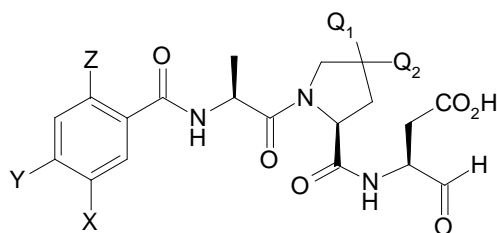
Схема XXV



108a, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H, Q<sub>1</sub>=F, Q<sub>2</sub>=H

116b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q<sub>1</sub>=Q<sub>2</sub>=F

116c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O, Q<sub>1</sub>=Q<sub>2</sub>=F



123a, X=Cl, Y=NH<sub>2</sub>, Z=H, Q<sub>1</sub>=F, Q<sub>2</sub>=H

123b, X=Cl, Y=AcNH, Z=H, Q<sub>1</sub>=Q<sub>2</sub>=F

123c, X=Cl, Y=AcNH, Z=CH<sub>3</sub>O, Q<sub>1</sub>=Q<sub>2</sub>=F

3-[(1-[2-(4-Аміно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4-фторпіролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (123a).

12,4 мг (0,022 ммоль) зразка 108b гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 9,6 мг (вихід 93 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 6,99 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=473,2$  ( $M+H$ ).

3-[(1-[2-(4-Ацетиламіно-3-хлорбензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (123b).

26,2 мг (0,043 ммоль) зразка 116b гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 10,8 мг (вихід 49 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 9,89 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=517,2$ .

3-[(1-[2-(4-Ацетиламіно-3-хлор-2-метоксибензоїламіно)-пропіоніл]-4,4-дифторпіролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-оксомаєляна кислота (123c).

23,1 мг (0,036 ммоль) зразка 116c гідролізували у відповідності зі способом А для одержання 1,8 мг (вихід 9 %) сполуки, зазначеної в заголовку. Аналітична ВЕРХ 11,87 хв. РХ-МС ( $ES^+$ ):  $m/e=547,1$  ( $M+H$ ).

#### БІОЛОГІЧНІ МЕТОДИ

Заявники одержали *in vitro*, *ex vivo* і *in vivo* дані для окремих сполук цього винаходу із застосуванням способів, описаних нижче. Результати представлено в таблицях 2-8. Позначення "не визн." позначає, що цю сполуку не вивчали в описаному тесті.

У тестах каспази ICE категорія "А" позначає інгібування при < 10 нМ; категорія "В" позначає інгібування при 10-1000 нМ; категорія "С" позначає інгібування при > 1000 нМ. Дивися таблиці 2 і 3.

У тесті РВМС категорія "А" позначає інгібування при < 500 нМ; категорія "В" позначає інгібування при 500-1000 нМ; категорія "С" позначає інгібуван-



ня при 1001-2000 нМ; категорія "D" позначає інгібування при > 2000 нМ. Дивися таблицю 4.

У тесті на цільній крові категорія "A" позначає інгібування при < 2500 нМ; категорія "B" позначає інгібування при 2500-7500 нМ; категорія "C" позначає інгібування при > 7500 нМ. Дивися таблицю 5.

У тесті метаболізму *in situ* величини  $[f(g) \times f(h)]$  розкрито в такий спосіб: категорія "A" позначає < 0,25; категорія "B" позначає 0,25-0,49; категорія "C" позначає 0,5-0,75; категорія "D" позначає > 0,75. При вимірі екскреції жовчі категорія "A" позначає < 5 %; категорія "B" позначає 5-10 %; категорія "C" позначає > 10 %. Дивися таблицю 6.

У тесті в/в кліренсу величини представлено в такий спосіб: категорія "A" позначає < 50; категорія "B" позначає 50-80; категорія "C" позначає > 80. Дивися таблицю 7.

У тесті біологічної доступності величини *Stax* (мкг/мл) розкрито в такий спосіб: категорія "A" позначає < 2,5; категорія "B" позначає 2,5-5,0; категорія "C" позначає > 5,0. Величини AUC (мкг х година/мл) розкрито в такий спосіб: категорія "A" позначає < 2,5; категорія "B" позначає 2,5-5,0; категорія "C" позначає > 5,0. Діапазони напівжиття (год.) розкрито в такий спосіб: категорія "A" позначає < 1,5; категорія "B" позначає 1,5-2,0; категорія "C" позначає > 2,0. Величини F (%) розкрито в такий спосіб: категорія "A" позначає < 33; категорія "B" позначає 33-67; категорія "C" позначає > 67. Дивися таблицю 8.

Тести *in vitro*

Інгібування ферментів

Величини *Ki* для тестованих сполук з різними каспазами були отримані по методу Margolin et al. (J. Biol. Chem., 272 pp.7223-7228 (1997)). Тести проводили в 10 мМ трис (Sigma Corp, St Louis MO) pH 7,5, 1 мМ дитіотреїтол (ДТТ, Research Organic INC, Cleveland, OH) і 0,1 % CHAPS (Pierce, Rockford IL) при 37 °C. Для каспази-3 до тестуючого буфера додавали розчин 8 % гліцеролу для підвищення стабільності ферменту. У 96-ямковий планшет, оброблений 10 мкл каспази, вносили 65 мкл аліквоту тестуючого буфера і 5 мкл аліквоту відповідних розведень інгібітору в ДМСО і потім розводили в тестуючому буфері (0,5-40 нМ активного білка по титруванню активного сайту). У кожне визначення включали контроль, що містить ДМСО, але не сполуку винаходу. Планшети потім інкубували протягом 15 хвилин при 37 °C перед додаванням відповідного субстрату (20 мкл, кінцева концентрація 1-4 х Км, кінцевий обсяг суміші 100 мкл) для ініціації реакції. Швидкості реакції вимірювали при 37 °C або стежачи за залежним від часу збільшенням поглинання при 405 нМ (для субстратів pNA) або флуоресценції (збудж. 390, емис. 460) (для субстратів AMC). Отримані швидкості відкладали проти концентрації інгібітору і дані аналізували відповідно до рівняння Моріссона для міцного зв'язування для конкурентних інгібіторів (Morrison G.F., Biochem. biophys. Acta, 185 pp. 269-286 (1969)). Для індивідуальних тестів використовували наступні субстрати:

Каспаза-1 Suc-YVAD-pNA (Bachem, King of Prussia, PA) (кінцева концентрація в тесті 80 мкМ),

Каспаза-3 Ac-DEVD-pNA (Bachem, King of Prussia, PA) (кінцева концентрація в тесті 60 мкМ),  
Каспаза-4 Ac-WEHD-AMC (Synper, Dublin, CA) (кінцева концентрація в тесті 20 мкМ),

Каспаза-7 Ac-DEVD-AMC (Bachem, King of Prussia, PA) (кінцева концентрація в тесті 50 мкМ),

Каспаза-8 Ac-DEVD-pNA (Bachem, King of Prussia, PA) (кінцева концентрація в тесті 80 мкМ).

Таблиця 2

Дані по інгібуванню каспази-1

Приклад	Каспаза-1 <i>Ki</i> (нМ)
5a	A
5b	A
5c	A
5d	A
5e	B
5f	B
5g	B
5h	A
5i	A
5j	A
5k	A
5l	B
5m	A
5n	A
5o	B
5p	B
5q	B
5r	B
5s	B
5t	C
5u	B
5v	B
5w	B
5x	A
5y	A
5z	A
5aa	A
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ae	B
5af	B
5ag	A
5ah	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B
5al	A
5am	A
5an	B
5ao	B
5ap	B
5aq	B
5ar	A
5as	A
5at	B

Продовження таблиці 2

5au	B
5av	B
5aw	A
5ax	A
5ay	A
5az	A
5ba	A
5bb	A
5bc	B
5bd	A
7a	A
7b	B
7c	A
7d	A
7e	B
7f	B
7g	A
7h	B
7i	B
7j	C
7k	B
7l	B
7m	B
7n	B
7o	A
7p	A
7q	B
7r	B
7s	B
7t	B
7u	B
7v	B
7w	A
7x	B
7y	B
7z	B
7aa	A
7ab	B
7ac	B
7ad	B
7ae	B
7af	B
7ag	B
7ah	A
7ai	A
7aj	A
7ak	A
7al	B
7am	A
7an	A
7ao	B
7ap	B
7aq	B
7ar	A
7as	A
7at	A
9a	B
9b	A
9c	A

9d	A
9e	A
9f	A
9g	A
15a	A
15b	A
15c	A
15d	B
15e	B
15f	B
16a	B
16b	A
17a	B
17b	B
17c	A
17d	B
17e	B
18a	B
18b	A
18c	B
18d	B
18e	A
18f	B
20a	A
20b	A
20c	A
20d	B
20e	A
20f	A
20g	A
20h	A
20i	B
20j	B
20k	A
20l	A
20m	A
20n	A
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B
20s	A
20t	B
23a	A
23b	B
23c	A
23d	A
23e	A
23f	B
23g	A
23h	A
23i	B
24a	A
24b	C
24c	A
24d	B
24e	B
25a	A
25b	A
25c	A

Продовження таблиці 2

25d	A
25e	A
26a	A
26b	A
26c	A
26d	A
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A
27a	B
27b	B
27c	B
27d	A
27e	B
27f	B
27g	A
27h	B
27i	B
27j	B
27k	B
27l	B
27m	B
27n	B
28a	A
28b	A
28c	A
29a	A
29b	A
29c	A
29d	A
29e	A
29f	A
29g	A
29h	A
29i	A
29j	A
29k	A
29l	B
29m	A
29n	B
29o	B
29p	A
29q	A
29r	A
29s	B
32a	C
32b	C
32c	C
32d	C
32e	B
34	C
G1	C
G2	B
42	B
46b	A
46a	C
57	A
65	A

61	A
69	A
73	A
121	C
122a	A
122b	A
122c	A
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	B
122i	A
122j	B
122k	A
122l	B
122m	B
122n	B
122o	C
122p	A
122q	B
122r	B
122s	B
122t	B
122u	A
122v	B
123a	B
123b	B
123c	B

Таблиця 3

Дані по інгібуванню  
каспази-3, каспази-4 і каспази-8

Приклад	Каспаза-3 Кі (нМ)	Каспаза-4 Кі (нМ)	Каспаза-8 Кі (нМ)
7c	C	не визн.	C
ld	C	не визн.	B
lf	C	не визн.	C
24a	C	не визн.	не визн.
29a	C	не визн.	не визн.
29b	C	не визн.	не визн.
32d	B	не визн.	не визн.
46b	B	не визн.	не визн.
69	C	не визн.	B
122b	C	A	B
122d	C	A	C
122f	C	не визн.	B
122k	C	не визн.	B

## Тест на PBMC клітинах

Тест IL-1 $\beta$  зі змішаною популяцією моноклеарних клітин периферичної крові людини (PBMC) чи зі збагаченою клейкими моноклеарними клітинами популяцією

Процесінг пре-IL-1 $\beta$  за допомогою ICE можна вимірювати у клітинній культурі з використанням безлічі джерел клітин. Людські PBMC, отримані від здорових донорів, являють собою змішану популяцію підтипів лімфоцитів і моноклеарних клітин, що утворюють спектр інтерлейкінів і цитокінів

у відповідь на багато класів фізіологічних стимуляторів. Клейкі мононуклеарні клітини з PBMC являють собою збагачене джерело нормальних моноцитів для окремих досліджень утворення цитокіну активованими клітинами.

Експериментальна процедура:

Готують серії вихідних розведень досліджуваної сполуки в ДМСО чи етанолі з наступним розведенням у середовищі RPMI-10 % FBS (що містить 2 мМ L-глутаміну, 10 мМ HEPES, 50 U і 50 мкг/мл пен/сетрел) відповідно для одержання ліків з кінцевою концентрацією  $\times 4$  при тестуванні при вмісті 0,4 % ДМСО чи 0,4 % етанолу. Кінцева концентрація ДМСО складає 0,1 % для всіх розведень ліків. Концентрація при титруванні, що охоплює уявну  $K_i$  для тестованої сполуки, визначена в тесті інгібування ICE, звичайно використовується для попереднього скринінгу сполуки.

Звичайно тестують 5-6 розведень сполуки і клітинний компонент тесту виконують у двох паралелях із двома паралельними визначеннями ІФА для кожного супернатанту клітинної культури.

Виділення PBMC і тест IL-1:

Білі клітини кров'яного згустка, виділені з однієї пінти (0,57 л) крові людини (з виходом 40-45 мл кінцевого об'єму плазми плюс клітини), розводили середовищем до 80 мл, і кожну з LeukoPREP пробірок для поділу (Becton Dickinson) покривали 10 мл клітинної суспензії. Після центрифугування протягом 15 хв. при 1500-1800  $\times g$  шар плазми/середовища відсмоктували і потім збирали шар мононуклеарних клітин за допомогою пастерівських піпеток і переносили його в 15 мл конічну центрифугальну пробірку (Corning). Для доведення обсягу до 15 мл додавали середовище, обережно перемішували клітини шляхом перекидання пробірки і центрифугували при 300  $\times g$  протягом 15 хв. Осад PBMC ресуспендували в невеликому обсязі середовища, клітини підраховували і доводили до  $6 \times 10^6$  клітин/мл.

Для клітинного тесту до кожної ямки 24-ямкового плоскодонного планшета для культивування тканин (Corning) додавали 1,0 мл клітинної суспензії, 0,5 мл розведення тестованої сполуки і 0,5 мл розчину LPS (Sigma #3012; 20 нг/мл розчину, отриманого в повному середовищі RPMI; кінцева концентрація LPS 5 нг/мл). Додавання 0,5 мл тестованої сполуки і LPS є звичайно достатнім для змішування вмісту в ямках. В експеримент включали три контрольні суміші, або тільки з LPS, з контролем на застосовуваний розчинник, і/або з додатковим середовищем, для доведення кінцевого об'єму культури до 2,0 мл. Клітинні культури інкубували протягом 16-18 годин при 37 °C у присутності 5 % CO<sub>2</sub>.

Наприкінці інкубаційного періоду клітини збирали і переносили в 15 мл конічні центрифугальні пробірки. Після центрифугування протягом 10 хв. при 200  $\times g$  супернатанти збирали і переносили в 1,5 мл пробірки Eppendorf. Слід зазначити, що клітинний осад може бути використаний для біохімічної оцінки вмісту в цитозольному екстракті пре-IL-1 $\beta$  чи зрілого IL-1 $\beta$  за допомогою імуноблотінгу чи ІФА з антисироваткою, специфічною для пре-IL-1 $\beta$ .

Виділення клейких мононуклеарних клітин:

PBMC виділяли й одержували як описано вище. Спочатку до ямок додавали середовище (1,0 мл), потім 0,5 мл PBMC суспензії. Після інкубації протягом однієї години планшети обережно перемішували і клітини, що не прикріпилися, відсмоктували з кожної ямки. Потім ямки обережно промивали три рази 1,0 мл середовища й остаточно ресуспендували в 1,0 мл середовища. Збагачення клейкими клітинами звичайно складало 2,5-3,0  $\times 10^5$  клітин на ямку. Додавання тестованих сполук, LPS, умови інкубації клітин і продовження обробки супернатантів - як описано вище.

ІФА:

Набори Quantikine (R&D Systems) можуть бути використані для виміру зрілого IL-1 $\beta$ . Визначення проводять відповідно до інструкцій виробника. Виявлено рівні зрілого IL-1 $\beta$  порядку 1-3 нг/мл як у PBMC, так і в позитивних контролях з клейкими мононуклеарними клітинами. ІФА визначення виконували при розведеннях 1:5, 1:10 і 1:20 супернатантів з LPS-позитивних контролів для вибору оптимального розведення для супернатантів тестованої панелі.

Інгібіторний потенціал сполук може бути представлений за допомогою величини IC<sub>50</sub>, що являє собою концентрацію інгібітору, при якій у супернатанті визначають 50 % зрілого IL-1 $\beta$  стосовно позитивних контролів.

Досвідченому фахівцю відомо, що величини, отримані в клітинних тестах, можуть залежати від безлічі факторів. Величини необов'язково являють собою точні кількісні результати.

Таблиця 4

Дані по клітинному аналізу PBMC

Приклад	PBMC IC <sub>50</sub> (нМ)
5a	D
5b	B
5c	B
5d	B
5e	B
5f	C
5g	C
5h	A
5i	C
5j	D
5k	D
5l	A
5m	A
5n	B
5r	D
5s	B
5u	C
5v	D
5w	B
5x	B
5y	B
5z	B
5aa	B

## Продовження таблиці 4

5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ag	B
5ai	A
5aj	B
5ak	B
5al	D
5am	D
5ao	D
5aq	D
5ar	D
5as	D
5at	D
5au	D
5av	D
5aw	C
5ax	B
5ay	B
5az	B
5ba	C
5bb	B
5bd	C
7a	D
7b	B
7c	A
7d	A
7e	D
7f	D
7g	A
7h	B
7k	B
7l	B
7m	B
7n	B
7o	A
7p	D
7q	D
7s	B
7t	D
7u	D
7v	D
7w	C
7x	D
7y	D
7z	C
9a	B
9b	B
9c	A
9d	B
9e	C
9f	B
9g	C
15a	D
15b	C
15c	B
15d	C
15e	D
15f	D

16a	A
16b	C
17b	C
17c	D
17d	D
17e	B
18a	B
18b	B
18c	B
18d	B
18e	C
18f	D
20a	B
20b	B
20c	C
20d	D
20e	C
20f	B
20g	A
20h	A
20i	B
20j	D
20k	A
20l	B
20m	B
20n	B
20o	A
20p	A
20q	B
20r	B
20s	C
20t	B
23a	C
23b	B
23c	C
23d	B
23e	B
23f	C
23g	C
23h	C
23i	A
24a	B
24b	D
24c	A
24d	B
24e	C
25a	A
25b	B
25c	B
26a	C
26b	B
26c	B
26d	B
26e	A
26f	A
26g	A
26h	A
27a	A
28a	B
28b	B

Продовження таблиці 4

28c	B
29a	A
29b	C
29c	B
29d	B
29e	A
29g	B
29h	A
29i	A
29j	B
29k	A
29l	B
29m	B
42	D
46b	D
57	B
65	B
61	B
69	A
73	B
122a	D
122b	B
122c	D
122d	B
122e	C
122f	B
122g	B
122h	C
122i	C
122j	D
122k	A
122l	B

Тест на продукування IL-1 $\beta$  на цільній крові  
Величини IC<sub>50</sub>, визначені на цільній крові, отримано для сполук цього винаходу з застосуванням методу, описаного нижче:

Ціль:

Дослідження на цільній крові є простим методом для виміру продукції IL-1 $\beta$  (чи інших цитокінів) і активності потенційних інгібіторів. Комплексність цієї системи тестування з її повним складом лімфоїдних і запальних типів клітин, спектром білків плазми і червоних клітин крові є ідеалом для уявлення *in vitro* про фізіологічні стани людини *in vivo*.

Матеріали:

непірогенні шприци (~ 30 cc),  
непірогенні стерильні вакуумні пробірки, що містять ліофілізовану Na<sub>2</sub>EDTA (4,5 мг/10 мл пробірка),

зразок цільної крові людини (~ 30-50 cc),  
пробірки Eppendorf на 1,5 мл,  
маточні розчини тестованих сполук (~ 25 мм у ДМСО чи іншому розчиннику),

вільний від ендотоксину розчин хлористого натрію (0,9 %) і HBSS,

маточний розчин ліпополісахариду (Sigma; Cat. # L-3012) з концентрацією 1 мг/мл у HBSS,

набір ІФА для IL-1 $\beta$  (R&D System; Cat # EDLB50),

набір ІФА для TNF $\alpha$  (R&D System; Cat # DTA50),

водяна баня чи інкубатор.

Експериментальна процедура тесту на цільній крові:

Установити інкубатор чи водяну баню на 30 °C. Внести 0,25 мл аліквоти крові в пробірки Eppendorf на 1,5 мл. Зауваження: обов'язково перевертати пробірки зі зразками цільної крові після кожних двох аліквот. Розходження в рівнобіжних пробах можуть бути результатом осадження клітин і їх неоднорідного суспендування. Застосування піпетки з позитивним витисненням також повинне звести до мінімуму розходження між рівнобіжними аліквотами.

Одержати розведення ліків у стерильному непірогенному сольовому розчині за допомогою серійних розведень. Серії розведень, що стоять у ряді уявної Кі для тестованої сполуки, визначеної в тесті інгібування ICE, звичайно застосовують для первинного скринінгу сполук. Для вкрай гідрофобних сполук одержують розведення сполук у свіжій плазмі, отриманій від того ж самого донора, або у 5 % ДМСО, що містить 3ФР, для збільшення розчинності.

Додати 25 мкл розведення тестованої сполуки чи контрольного розчинника й обережно перемішати зразок. Потім додати 5,0 мкл розчину LPS (250 нг/мл свіжоприготовленого маточного розчину: кінцева концентрація LPS 5,0 нг/мл) і знову перемішати. Інкубувати пробірки при 30 °C у водяній бані протягом 16-18 годин з періодичним перемішуванням. В іншому варіанті пробірки можуть бути поміщені в ротор, установлений на 4 об/хв., протягом того ж інкубаційного періоду. Цей тест необхідно проводити в двох чи трьох паралельних пробах з наступними контролями: негативний контроль - немає LPS; позитивний контроль - немає тестованого інгібітору; контроль на розчинник - найвища концентрація ДМСО чи розчинника сполуки, застосовувана в експерименті. В усі контрольні пробірки додають додатковий сольовий розчин для приведення до одного рівня обсягів контрольних і експериментальних зразків у тесті на цільній крові.

Після інкубаційного періоду зразки цільної крові центрифугують протягом 10 хвилин при ~ 2000 об/хв. у мікроцентрифузі, плазму переносять у нову мікроцентрифугальну пробірку і центрифугують при 1000 x g для осадження залишків тромбоцитів, якщо це необхідно. Зразки плазми можна зберігати при -70 °C перед тестуванням рівня цитокінів за допомогою ІФА.

ІФА:

Набори Quantikine від R&G Systems (614 McKinley Place N. E. Minneapolis, MN 55413) можуть бути використані для виміру IL-1 $\beta$  і TNF- $\alpha$ . Визначення проводять відповідно до інструкцій виробника. Рівні IL-1 $\beta$  ~ 1-5 нг/мл можуть бути виявлені в позитивному контролі серед діапазону індивідуальних даних. Розведення плазми 1:200 звичайно достатньо для всіх зразків в експериментах по ІФА, що дає лінійну ділянку стандартних кривих ІФА. Може виникнути необхідність в оптимізації стандартних розведень, якщо спостерігають-

ся розходження в тесті на цільній крові. Nerad J.L. et al., J. Leukocyte Bol., 52, pp. 687-692 (1992).

Таблиця 5

Дані по аналізу цільної крові

Приклад	IC <sub>50</sub> (нМ) цільної крові
5a	A
5b	A
5c	A
5d	B
5e	A
5f	B
5h	A
5i	C
5j	C
5k	B
5l	C
5m	A
5n	B
5r	C
5s	C
5u	A
5w	A
5x	A
5y	B
5z	C
5aa	A
5ab	B
5ac	A
5ad	A
5ag	B
5ai	C
5aj	C
5ak	C
5 ax	B
5ay	B
5bb	B
7a	B
7b	A
7c	A
7d	B
7e	C
7f	B
7g	B
7h	A
7k	A
7l	A
7m	B
7n	A
7o	A
7p	B
7q	A
7s	B
7t	B
7u	B
7v	A
7w	A
7x	C
7y	C

7z	A
7aa	B
7ab	A
7ac	B
7ad	B
7ah	B
7ai	B
7ak	B
7am	B
7an	B
7ao	B
7ap	C
9a	B
9b	B
9c	A
9d	A
9e	B
9f	A
9g	B
15a	B
15b	B
15c	A
16b	A
18a	A
18b	A
18c	A
18d	A
18e	A
18f	B
20a	A
20b	C
20c	B
20d	B
20e	B
20f	A
20g	A
20h	A
20i	A
20k	A
20l	A
20m	A
20n	A
20o	A
20p	A
20q	C
20r	B
20s	A
20t	A
23a	B
23b	B
23c	B
23d	A
23e	B
23f	A
23g	A
23h	A
23i	B
24a	B
24c	B
24d	B

Продовження таблиці 5

24e	B
25a	B
25b	B
25c	B
25d	A
25e	C
26c	B
26d	A
26e	A
26f	B
26g	B
26h	A
27a	A
27b	A
27d	A
27e	A
27f	B
27g	B
27h	B
27i	B
27l	B
27m	B
27n	A
28a	B
28b	B
28c	C
29a	A
29c	A
29d	A
29e	A
29g	A
29h	A
29i	A
29j	A
29k	A
29l	A
29n	B
29o	A
29p	A
29q	A
29r	A
29s	A
G2	B
42	B
46b	B
57	C
65	A
61	A
69	A
73	A
122a	A
122b	A
122c	B
122d	A
122e	B
122f	A
122g	A
122h	A
122i	A

122j	B
122k	A
122l	A
122m	B
122p	B
122q	B
122r	B
122s	B
123a	A
123b	B

Тести ex vivo

Метаболізм і екскреція

Проводили дослідження однократної перфузії у щурів для оцінки метаболізму стінки шлунково-кишкового (GI) тракту ( $f(g)$ ), метаболізму печінки ( $f(h)$ ) і жовчної екскреції. Використовуваний метод описано у Pang C.S., J. Pharmacol. Exp. Therapeutics, 333, pp. 788-798 (1984).

Таблиця 6

Дані по метаболізму і екскреції

Приклад	$f(r) Xf$ (год.)	Екскреція із жов- чю
5c	A	C
5k	B	A
5m	B	C
7d	D	A
7f	C	A
7ac	C	C
18f	D	A
20f	B	C
20g	B	A
23b	B	B
24a	C	A
24c	A	C
24e	A	C
25d	C	C
25e	C	B
26c	A	C
26e	B	B
26f	A	C
27a	C	A
27b	B	A
29b	A	B
29g	B	B
29n	C	A
29o	C	A
29p	B	C
29q	C	A
29r	C	B
46b	B	C
57	B	B
65	B	C
69	C	A
122a	B	A
122b	C	A
122c	C	B
122d	C	A
122r	B	A



Тести in vivo

Тест in vivo кліренсу у щурів - швидкості кліренсу

Швидкість кліренсу у щура (мл/хв./кг) для сполук цього винаходу може бути отримана з застосуванням способу, описаного нижче.

Типова процедура:

За один день до початку фармакокінетичного дослідження проводили введення канюль у яремну і каротидну судини щурів. Free M. J., Jaffee R. A. "Cannulation techniques for the collection blood and other bodily fluids"; in: Animal Models; p. 480-495; Alexander N.J., Ed.; Academic Press; (1978). Ліки (10 мг/мл) вводили через яремну вену в розчиннику, що звичайно складається з пропіленгліколю/сольового розчину, що містить 100 мМ бікарбонату натрію у відношенні 1:1. Доза для тварини складалася із 10-20 мг ліків/кг і зразки крові відбирали через 0, 2, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 60 і 90 хвилин після уживання катетера в каротидну судину. Кров центрифугували до плазми і зберігали при -20 °C до аналізу. Фармакокінетичний аналіз даних виконували за допомогою нелінійної регресії, застосовуючи стандартне програмне забезпечення, таке як Rstrip (MicroMath Software, UT), і/або Pconlin (SCI Software, NC) для одержання величин кліренсу.

Типові аналітичні методи:

Плазму щурів екстрагували рівним об'ємом ацетонітрилу (що містить 0,1 % TFA). Зразки потім центрифугували при приблизно 1000 x g і супернатант аналізували за допомогою градієнтної ВЕРХ. Звичайна процедура тестування описана нижче.

200 мкл плазми осаджували 200 мкл 0,1 % трифтороцтової кислоти (TFA) в ацетонітрилі і 10 мкл 50 % водного розчину хлористого цинку, перемішували обертанням, потім центрифугували при ~ 1000 x g і супернатант збирали й аналізували за допомогою ВЕРХ.

Процедура ВЕРХ: колонка:	Zorbax SB-CN (4,6x150 мм) (розмір частинок 5 мкм),
температура колонки:	50 °C,
швидкість потоку:	1,0 мл/хв.,
об'єм, що вводиться:	75 мкл,
рухлива фаза:	A=0,1 % TFA у воді і B=100 % ацетонітрилу,
застосовуваний градієнт:	100 % A до 30 % A за 15,5 хв., 0 % A при 16 хв., 100 % A при 19,2 хв.,
довжина хвили:	214 нм.

Стандартна крива охоплює концентрації 20, 10, 5, 2 і 1 мкг/мл.

Таблиця 7

Дані по кліренсу

Приклад	В/в кліренс у щура (мл /хв./кг)
7d	A
7f	B
20h	B
20m	A
65	C
122b	B
122c	C
122d	B
122f	A

Біологічна доступність

Фармакокінетичні дослідження при пероральному введенні

Самців Sprague-Dawley щурів (Harlan, Indianapolis, IN, 300-350 г) анастезували за допомогою внутрішньом'язової ін'єкції суміші кетаміну/ромпуну. У праву каротидну артерію вставляли канюлю PE-50 для відбору зразків артеріальної крові. Щурам давали відійти від операції протягом ночі (≥ 16 годин) до використання в дослідженні. Тестовані сполуки вводили перорально в 25 % Cremofor EL/воді (вага/вага) чи 100 % пропіленгліколі (PG) в об'ємній дозі 10 мл/кг. Зразки крові (~ 0,30 мл) відбирали через 0,25, 0,50, 1,0, 1,5, 2, 3, 4, 6 і 8 годин після введення дози. Плазму відокремлювали центрифугуванням і зберігали при -20 °C до аналізу. Кількісне визначення зразків плазми проводили з застосуванням ВЕРХ/МС/МС чи ферментативного методу, докладно описаних нижче:

ВЕРХ/МС/МС метод для кількісного визначення інгібіторів ICE у плазмі щурів:

Одержання зразка

- Аліквоти 50 мкл плазми розносять у центрифугальні флакони Eppendorf.

- Для осадження білків плазми до плазми додають рівний об'єм ацетонітрилу.

- Зразки перемішують обертанням протягом 5 хвилин і центрифугують при 14000 об/хв. протягом 5 хвилин.

- На 12 мм посудини для ВЕРХ рідких зразків наносять 75 мкл супернатанту.

- Уводять 50 мкл зразка для аналізу через мас-спектрометр.

Параметри устаткування для ВЕРХ

ВЕРХ: Hewlett Packard HP1100 Binary solvent Delivery System.

Умови градієнта ВЕРХ

A = H<sub>2</sub>O 0,2 % мурашиної кислоти,

B = ацетонітрил 0,2 % мурашиної кислоти.

Рухлива фаза		
Час	% A	% B
0	100	0
2	100	0
5	0	100
11	0	100
11,5	100	0
17	100	0

Аналітична колонка ВЕРХ: Keystone Phenyl -2  
Hypersil 2,0 x 100 мм, 5 мкм розмір пор 120 А, Р/Н#  
105-39-2.

Ін'єктований об'єм: 50 мкл.

Швидкість течії: 0,20 мл/хв.

Параметри устаткування для мас-  
спектрометрії:

прилад:	P E Sciex API-365 Tandem, Mass Spectrometer,
техніка іонізації:	турборозпилення іонів (ESI),
полярність:	позитивна,
час затримки:	300 мсек,
час паузи:	5 мсек,
час сканування:	0,9 сек,
тип сканування:	MRM (моніторинг багаторазо- вих реакцій).

ВИЗНАЧЕННЯ ФЕРМЕНТАТИВНОЇ АКТИВ-  
НОСТІ ICE ДЛЯ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ДІЇ ІНГІБІТО-  
РІВ ICE У ПЛАЗМІ ЩУРІВ

50 мкл плазми екстрагували 150 мкл ацетоніт-  
рилу, соніфікували, перемішували обертанням,  
центрифугували при 10000 x g і 180 мкл суперна-  
танту, сушили в роторному випарнику Sorvall при  
кімнатній температурі. Зразки реконструювали в  
100 мкл буфера (10 мМ трис-НCl, рН 7,5 з 0,1 %  
CHAPS, 1 мМ DTT) із соніфікацією. 10 мкл кожного  
зразка змішували з 10 мкл ICE (1/1 мг/мл) у план-  
шеті для мікротитрування з 60 мкл буфера. Зразки  
інкубували протягом 15 хв. при кімнатній темпера-  
турі, потім додавали 20 мкл Succ YVAD-pNA (400  
мкМ, попередньо нагрітого до 37 °C), і проводили  
вимір планшета при 405 нм протягом 20 хв. при 37  
°C за допомогою рідера Spectramax. Результати  
аналізували застосовуючи 4-параметричний ана-  
ліз за допомогою програмного забезпечення  
Spectramax з використанням вибраної стандартної  
кривої. Визначення лягало на лінійну ділянку в  
інтервалі від 0,15 до 2,0-3,0 мкг/мл альдегіду.

Фармакокінетичні параметри

Фармакокінетичний аналіз цих даних про кон-  
центрацію в плазмі проводили з застосуванням  
методів без розбивки. Область під кривою (AUC<sub>(0-∞)</sub>)  
визначали від нульової тимчасової точки до  
останньої вимірюваної тимчасової точки, застосо-  
вуючи правило лінійної трапеції. Швидкість зник-  
нення (ke) визначали за допомогою логарифмічної  
лінійної регресії з кінцевої фази кривих концентра-  
ція в плазмі - час. Область під кінцевою ділянкою  
кривої визначали як відношення останньої вимі-  
рюваної концентрації до ke. Область під кривою  
від нульової часової точки до нескінченності (AUC  
(0-∞)) одержували шляхом додавання області під  
кінцевою ділянкою (AUC<sub>(0-t)</sub>). Напівперіод зникнен-  
ня був визначений як 0,693/ke. Отримані величини  
для піка концентрації в плазмі (C<sub>макс</sub>) записували.  
Для дослідження проліків: доступність альдегіду  
(біологічна доступність) розраховувалася як:  
(AUC<sub>альд</sub>/проліки р.о.)/(AUC<sub>альд</sub>/альд. в/в) x (доза  
альд., альд. в/в/доза проліків, проліки р.о.) x (М.в.  
проліків/М.в. альдегіду).

Таблиця 8

Дані по біологічній доступності

Приклад	C <sub>макс</sub> (мкг/мл)	AUC (мкг × год./мл)	t 1/2 (год.)	F (%)
56	A	B		A
45	A	B		
90	C	C	A	C
85	A	B	B	A
68	A	C	B	
76	C	C	C	
77	B	B	A	A
78	A	A	B	A
85	B	C	C	
83	A	C	C	
98d	A	A	B	
98h	A	C	B	
98e	C	C	B	
98c	B	C	C	
98k	B	C	B	
98ae	A	A	B	
98af	A	A	B	
98b	C	C	B	
111	A	A	C	
98o	A	A	B	
108a	A	A	B	
98ag	C	C	B	C
98a	B	B	C	
98am	A	A	B	
116a	C	C	B	
98an	A	A	B	
116g	A	A	C	
116h	A	A	B	
116e	A	A	B	
108b	A	A	B	

Тести на противірусну активність

Ефективність сполук цього винаходу при ліку-  
ванні чи антивірусній профілактиці захворювань,  
порушень чи станів, пов'язаних з вірусною інфек-  
цією, може бути оцінена за допомогою різних ме-  
тодів in vitro і in vivo. Наприклад, можуть бути ви-  
конані тести для визначення здатності даних  
сполук гальмувати запальні відповіді, пов'язані з  
вірусними інфекціями. При дослідженнях in vitro  
можуть бути застосовані цілі клітини чи виділені  
клітинні компоненти. Тести in vivo включають тва-  
ринні моделі для вірусних захворювань. Приклади  
таких тваринних моделей включають, але не об-  
межуються цим, моделі гризунів для HBV чи HCV  
інфекції, модель Woodchuck для HBV інфекції і  
модель шимпанзе для HCV інфекції.

Сполуки цього винаходу можуть також оціню-  
ватися по тваринних моделях для захворювання,  
індукованого прийомом алкоголю.

Інші тести, що можуть бути використані для  
оцінки сполук цього винаходу, розкриті в заявці  
PCT PCT/US96/20843, опублікованій 26 червня  
1997, під номером публікації WO 97/22619. Такі  
тести включають фармакокінетичні дослідження  
на мишах in vivo, гальмування гомологів ICE, га-  
льмування апоптозу, аналіз in vivo по силі ефекти-

вності протизапальної дії, вимір рівня ліків у крові, тести IGIF, тест запалення очеревини мишей, викликаного ірландським мохом і артрит, індукований колагеном типу II.

Оскільки сполуки цього винаходу здатні гальмувати каспази, особливо ICE, *in vitro* і, більше того, можуть доставлятися в ссавців перорально, очевидно, що вони мають клінічне застосування

для лікування захворювань, опосередкованих IL-1, апоптозом, IGIF і IFN- $\gamma$ .

Незважаючи на те, що заявники описали ряд здійснень цього винаходу, очевидно, що основні конструкції заявників можуть бути змінені для забезпечення інших втілень, що використовують продукти і процеси цього винаходу.