



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **84050** (13) **C2**
(51) МПК (2006)

C07K 5/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 207/16 (2006.01)
A61K 31/47
A61P 31/12 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНГІБІТОРИ СЕРИН-ПРОТЕАЗИ NS-3 HCV

1

2

(21) a200608624
(22) 28.01.2005
(24) 10.09.2008
(86) PCT/SE2005/000096, 28.01.2005
(31) 0400199-6
(32) 30.01.2004
(33) SE
(31) 0401288-6
(32) 19.05.2004
(33) SE
(31) 0402562-3
(32) 22.10.2004
(33) SE

(46) 10.09.2008, Бюл.№ 17, 2008 р.

(72) РОЗЕНКВІСТ ЕСА, SE/SE, ТОРСТЕНССОН
ФРЕДРІК, SE/SE, ЙОХАНССОН ПЕР-ОЛА, SE/SE,
КВАРНСТРОМ ІНГЕМАР, SE/SE, АЙЕСА СЮЗА-
НА, SE/SE, КЛАССОН БЬОРН, SE/SE, РАКОШ
ЛАСЛО, SE/SE, САМУЕЛЬССОН БЕРТІЛ, SE/SE
(73) МЕДІВІР АБ, ТІБОТЕК ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ
ЛТД.

(56) WO 00/09543 A 24.02.2000

US 2003/186895 A1 02.10.2003

EP 0 443 132 A 28.08.1991

EP 0 126 587 A 28.11.1984

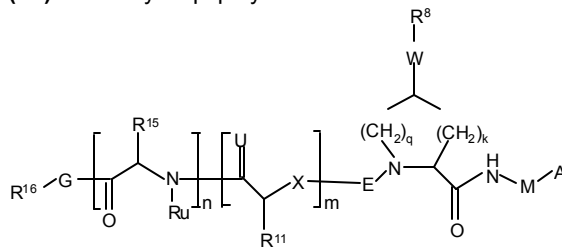
ZANOTTI, GIANCARLO ET AL: "Synthesis of analogs
of amaninamide, an amatoxin from the white Amanita
virosa mushroom" INTERNATIONAL JOURNAL OF
PEPTIDE & PROTEIN RESEARCH, 30(4), 450-9
CODEN: IJPPC3; ISSN: 0367-8377, 1987,
XP008050698

ZANOTTI, GIANCARLO ET AL: "Analogues of amanin.
Synthesis of Ile3-amaninamide and its
diastereoisomeric (S)-sulfoxide" INTERNATIONAL
JOURNAL OF PEPTIDE & PROTEIN RESEARCH,

18(2), 162-8 CODEN: IJPPC3; ISSN: 0367-8377,
1981, XP008050700

WO 2005/010029 A 03.02.2005

(57) 1. Сполука формули I:



де

А являє собою $C(=O)OR^1$, $C(=O)NHSO_2R^2$,
 $C(=O)NHR^3$, де:

R^1 являє собою водень, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -
алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл;

R^2 являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -
алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл;

R^3 являє собою C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -
алкілгетероцикліл, $-OC_1$ - C_6 -алкіл, $-OC_0$ - C_3 -
алкілкарбоцикліл, OC_0 - C_3 -алкілгетероцикліл;

де

R^2 та R^3 є необов'язково заміщеними 1-3 замісниками незалежно вибраними з групи, що включає галоген, оксогрупу, нітрil, азидогрупу, нітрогрупу, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, NH_2CO -, $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-C(=O)NRaRb$, $Y-NRa(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$ та $Y-NRa(=O)ORb$;

Y незалежно являє собою хімічний зв'язок або C_1 - C_3 -алкілен;

Ra незалежно являє собою H або C_1 - C_3 -алкіл;

(13) **C2**(11) **84050**(19) **UA**

Rb незалежно являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл або C₀-C₃-алкілгетероцикліл;
 р незалежно дорівнює 1 або 2;
 М являє собою CR⁷R^{7'} або NRu;
 R⁷ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілC₃-C₇-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену або аміногрупою, -SH або C₀-C₃-алкілциклоалкільною групою, або R⁷ являє собою J;
 R⁷ являє собою H або, узятий разом з R⁷, утворює C₃-C₆-циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене R^{7a}, де
 R^{7a} являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₅-циклоалкіл, C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково може бути заміщений галогеном, або R^{7a} може являти собою J;
 q дорівнює 0-3 та k дорівнює 0-3; де q+k ≥ 1;
 W являє собою -CH₂-, -O-, -OC(=O)H-, -OC(=O)-, -S-, -NH-, -NRa-, -NHSO₂-, -NHC(=O)NH- або -NHC(=O)-, -NHC(=S)NH- або хімічний зв'язок;
 R⁸ являє собою кільцеву систему, що містить 1 або 2 насичених, частково ненасичених або ненасичених кільця, кожне з яких містить 4-7 атомів у кільці та кожне з яких має 0-4 гетероатоми, незалежно вибрані з S, O та N, циклічна система необов'язково відділена від W за допомогою C₁-C₃-алкільної групи, або R⁸ являє собою C₁-C₆-алкіл; кожна із зазначених R⁸ груп може бути необов'язково моно-, ди- або тризаміщеною за допомогою R⁹, де
 R⁹ незалежно вибирають з групи, що включає галоген, оксогрупу, нітрil, азидогрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂C(=O)-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb та Y-NRa(=O)ORb, де зазначена карбоциклільна або гетероциклільна група являє собою необов'язково заміщений R¹⁰, де
 R¹⁰ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, аміногрупу, амідогрупу, сульфоніл, (C₁-C₃-алкіл)сульфоніл, NO₂, OH, SH, галоген, галогеналкіл, карбоксил;
 E являє собою -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=N-Rf)-;
 Rf являє собою H, -CN, -C(=O)NRaRb, -C(=O)C₁-C₃-алкіл;
 X являє собою -NRx-, де Rx являє собою H, C₁-C₅-алкіл або J; або у випадку, коли E являє собою -C(=O)-, X може також являти собою -O- або -NRjNRj-;
 де один з Rj являє собою H, а інший являє собою H, C₁-C₅-алкіл або J;
 R¹¹ являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений за допомогою замісника, вибраного з групи, що включає галоген, оксогрупу, нітрil, азидогрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂C(=O)-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb, Y-NRa(=O)ORb, або R¹¹ являє собою J;
 J, якщо є присутнім, являє собою окрему 3-10-членний насичений або частково ненасичений

алкіленовий ланцюг, що подовжується від R⁷/R^{7'}-циклоалкілу або від атома вуглецю, до якого приєднаний R⁷, до одного з Rj, Rx, Ry або R¹¹ з утворенням макроциклу, зазначений ланцюг необов'язково переривається одним-трьома гетероатомами, незалежно вибраними з -O-, -S- або -NR¹²-, та де 0-3 атомів вуглецю у ланцюзі необов'язково заміщені R¹⁴, де
 R¹² являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C(=O)R¹³;
 R¹³ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл;
 R¹⁴ незалежно вибирають з групи, що включає H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкоксигрупу, гідроксигрупу, галоген, аміногрупу, оксогрупу, тіогрупу та C₁-C₆-тіоалкіл;
 Ru незалежно являє собою H або C₁-C₃-алкіл;
 m дорівнює 0 або 1;
 n дорівнює 0 або 1;
 U являє собою =O або відсутній;
 R¹⁵ являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений замісником, вибраним з групи, що включає галоген, оксогрупу, нітрil, азидогрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHS(=O)_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb, Y-NRa(=O)ORb;
 G являє собою -O-, -NRy-, -NRjNRj-; де один з Rj являє собою H, а інший являє собою H, C₁-C₅-алкіл або J;
 Ry являє собою H, C₁-C₃-алкіл, або Ry являє собою J;
 R¹⁶ являє собою H або C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений замісником, вибраним з групи, що включає галоген, оксогрупу, нітрil, азидогрупу, нітрогрупу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-(C=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb, Y-NRa(=O)ORb;
 за умови, що коли m=n=0 та G являє собою O, то R¹⁶ не може означати третбутил або феніл; або фармацевтично прийнятна сіль або проліки зазначеної сполуки.
 2. Сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що M являє собою CR⁷R^{7'}.
 3. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R^{7'} являє собою H та R⁷ являє собою н-етил, циклопропілметил, циклопропіл, циклобутилметил, циклобутил або меркаптометил, переважно н-пропіл або 2,2-дифторетил.
 4. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R⁷ та R^{7'} разом позначають спіроциклопропілове або спіроциклобутилове кільце, обидва необов'язково моно- або дизаміщені R^{7a}, де
 R^{7a} являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₅-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково заміщений галогеном, або R^{7a} являє собою J.

5. Сполука за п. 4, яка **відрізняється** тим, що кільце являє собою спіроциклопропілове кільце, заміщене R^{7a} , де R^{7a} являє собою етил, вініл, циклопропіл, 1- або 2-брометил, 1- або 2-фторетил, 2-бромвініл або 2-фторетил.
6. Сполука за п. 2, яка **відрізняється** тим, що R^7 являє собою J та R^7 являє собою H.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що q дорівнює 1 та k дорівнює 1.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що E являє собою $-C(=O)-$, $-S(=O)_e-$ або $-C(=N-Rf)-$, де e дорівнює 1 або 2.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що m дорівнює 0 та n дорівнює 0.
10. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що G являє собою $-NRy-$ або $-NRjNRj-$.
11. Сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що Ry або одна з Rj груп являє собою J, тим самим указуючи на макроциклічні сполуки.
12. Сполука за будь-яким з пп. 9-11, яка **відрізняється** тим, що R^{16} являє собою H, C_1-C_3 -алкіл або C_3-C_6 -циклоалкіл.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що t дорівнює 1.
14. Сполука за п. 13, яка **відрізняється** тим, що X являє собою $-NRx-$.
15. Сполука за п. 13 або 14, яка **відрізняється** тим, що U являє собою 0.
16. Сполука за будь-яким з пп. 13-15, яка **відрізняється** тим, що R^{11} являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0-C_3 -алкіларил або C_0-C_3 -алкілгетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що включає галоген, аміногрупу, C_1-C_6 -алкоксигрупу, C_1-C_6 -тіоалкіл, карбоксил, $(C_1-C_6$ -алкокси)карбоніл, арил, гетероарил або гетероцикліл, та, особливо, де замісник являє собою гідроксигрупу або $C(=O)OR^{14}$.
17. Сполука за будь-яким з пп. 13-16, яка **відрізняється** тим, що R^{11} являє собою фенілетил, 2,2-диметилпропіл, циклогексилметил, фенілметил, 2-піридилметил, 4-гідроксифенілметил або карбоксилпропіл, або, особливо, третбутил, ізобутил або циклогексил.
18. Сполука за будь-яким з пп. 13-17, яка **відрізняється** тим, що один з Rx або R^{11} являє собою J, тим самим указуючи на макроциклічні сполуки.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що n дорівнює 1.
20. Сполука за п. 19, яка **відрізняється** тим, що R^{15} являє собою C_1-C_6 -алкіл або C_0-C_3 -алкілкарбоцикліл, кожний з яких є необов'язково заміщеним.
21. Сполука за п. 19 або 20, яка **відрізняється** тим, що R^{15} являє собою циклогексил, циклогексилметил, третбутил, ізопропіл або ізобутил.
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що G являє собою NRy або $-NRjNRj-$, де Ry або один з Rj являє собою H або метил, а інший Rj являє собою H.
23. Сполука за п. 22, яка **відрізняється** тим, що R^{16} являє собою H, C_1-C_6 -алкіл або 5- або 6-членний гетероцикл, особливо, морфолін, піперидин або піперазин.

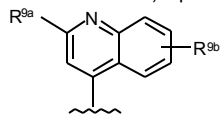
24. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що R^{16} являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -алкілгетероцикліл, C_0-C_3 -алкілкарбоцикліл, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, вибраним з групи, що включає гідроксигрупу, галоген, аміногрупу або C_1-C_6 -алкоксигрупу.
25. Сполука за п. 24, яка **відрізняється** тим, що R^{16} являє собою 2-інданол, інданіл, 2-гідрокси-1-фенілетил, 2-тіофенметил, циклогексилметил, 2,3-метилендіоксibenзил, циклогексил, бензил, 2-піридилметил, циклобутил, ізобутил, n-пропіл або 4-метоксифенілетил.
26. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-OC(=O)-$, $-NRa-$, $-NHS(O)_2-$ або $-NHC(=O)-$ або, особливо, $-OC(=O)NH-$ або $-NH-$.
27. Сполука за будь-яким з пп. 1-25, яка **відрізняється** тим, що W являє собою $-S-$, хімічний зв'язок або, особливо, $-O-$.
28. Сполука за пп. 26 або 27, яка **відрізняється** тим, що R^8 являє собою необов'язково заміщений C_0-C_3 -алкілкарбоцикліл або необов'язково заміщений C_0-C_3 -алкілгетероцикліл.
29. Сполука за п. 28, яка **відрізняється** тим, що C_0-C_3 -алкільна група являє собою метилен або, краще, хімічний зв'язок.
30. Сполука за пп. 26 або 27, яка **відрізняється** тим, що R^9 являє собою C_0-C_3 -алкіларил або C_0-C_3 -алкілгетероарил, кожний з яких необов'язково моно-, ди- або тризаміщений R^9 , де: R^9 являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, NO_2 , OH, галоген, трифторметил, аміногрупу, амідогрупу необов'язково моно- або дизаміщену C_1-C_6 -алкілом, C_0-C_3 -алкіларил, C_0-C_3 -алкілгетероарил, карбоксил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений R^{10} , де R^{10} являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, необов'язково моно- або дизаміщену C_1-C_6 -алкілом, аміногрупу, амідогрупу, сульфоніл- C_1-C_3 -алкіл, NO_2 , OH, галоген, трифторметил, карбоксил або гетероарил.
31. Сполука за п. 30, яка **відрізняється** тим, що R^9 являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, аміногрупу, ді(C_1-C_3 -алкіл)аміногрупу, C_1-C_3 -алкіламід, арил або гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщений R^{10} , де R^{10} являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_3-C_7 -циклоалкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, аміногрупу, моно- або ді- C_1-C_3 -алкіламіногрупу, амідогрупу, галоген, трифторметил або гетероарил.
32. Сполука за п. 31, яка **відрізняється** тим, що R^{10} являє собою C_1-C_6 -алкіл, C_1-C_6 -алкоксигрупу, необов'язково моно- або дизаміщену C_1-C_6 -алкілом аміногрупу, амідогрупу, C_1-C_3 -алкіламід, галоген або гетероарил.
33. Сполука за п. 32, яка **відрізняється** тим, що R^{10} являє собою метил, етил, ізопропіл, третбутил, метоксигрупу, хлор, необов'язково моно- або дизаміщену C_1-C_6 -алкілом аміногрупу, амідогрупу або C_1-C_3 -алкілтіазоліл.
34. Сполука за п. 33, яка **відрізняється** тим, що R^8 являє собою 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, бензил, 1-нафтил, 2-нафтил або хінолініл, кожний з яких є незаміщеним, моно- або дизаміщеним вказаним R^9 .

52. Сполука за п. 51, яка **відрізняється** тим, що J являє собою окремих 5- або 6-членний насичений або частково ненасичений алкїленовий ланцюг.

53. Сполука за пп. 51 або 52, яка **відрізняється** тим, що J має одну ненасиченість.

54. Сполука за будь-яким з пп. 51-53, яка **відрізняється** тим, що J має один подвійний зв'язок, який відстоїть на відстань одного атома вуглецю від циклоалкїльної R⁷ функціональності, у якій сполуки формули VIhе являють собою циклопропілну групу.

55. Сполука за будь-яким з пп. 51-54, яка **відрізняється** тим, що R⁸ являє собою



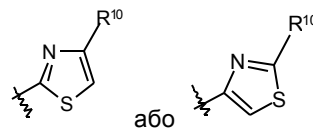
де R^{9a} являє собою C₀-C₃-алкїларил, C₀-C₃-алкїлгетероарил або C₀-C₃-алкїлгетероциклїл; зазначені арил, гетероарил або гетероциклїл необов'язково заміщені R¹⁰, де

R¹⁰ являє собою C₁-C₆-алкїл, моно- або дизаміщену C₁-C₆-алкїлом аміногрупу або NHC(O)C₁-C₆-алкїл;

R^{9b} являє собою C₁-C₆-алкоксигрупу, або

R⁸ являє собою C₀-C₃-алкїларил, де арильна група необов'язково заміщена 1-2 замісниками, вибраними з групи, що включає C₀-C₃-алкїлгетероциклїл та трифторC₁-C₆-алкїл, та де C₀-C₃-алкїлгетероциклїл необов'язково заміщено R¹⁰.

56. Сполука за п. 55, яка **відрізняється** тим, що R^{9a} являє собою



де R¹⁰ являє собою H, C₁-C₆-алкїл, аміногрупу, моно- або дизаміщену C₁-C₃-алкїлом аміногрупу.

57. Сполука за будь-яким з пп. 51-56, яка **відрізняється** тим, що A являє собою C(=O)NHSO₂R².

58. Сполука за п. 57, яка **відрізняється** тим, що R² являє собою необов'язково заміщений циклопропіл або необов'язково заміщений метил.

59. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-58 та фармацевтично прийнятний носій.

60. Фармацевтична композиція за п. 59, яка містить також додатковий HCV-антивірусний засіб, вибраний з групи, що включає: інгібітори нуклеозидних аналогів полімерази, інгібітори протеази, рибавирин та інтерферон.

Даний винахід стосується нових інгібіторів серин-протеази NS3 флавівірусу HCV та способів застосування зазначених інгібіторів для лікування або профілактики HCV.

Серин-протеаза NS3 HCV є багатфункціональним білком, що містить домен серин-протеази та домен РНК-гелїкази. Кофактор протеази NS4A, що є порівняно малим білком, є необхідним для підвищеної активності серин-протеази. Серин-протеаза NS3 незамінна для вірусного життєвого циклу. Рентгеноструктурний аналіз ділянки зв'язування субстрату показує, що ділянка зв'язування протеази NS3 є помітно пологою та розчинник виходить на поверхню, що робить завдання створення малої молекули інгібітору дуже важким.

Вважається, що два інгібітори протеази HCV надійшли на клінічні випробування, а саме, BILN-2061 Boehringer Ingelheim'a, описаний в [Міжнародній публікації WO 0059929], та Vertex' VX-950, описаний в [Міжнародній публікації WO 0387092]. Ряд аналогічних пептидоподібних інгібіторів протеази HCV представлені також в академічній та патентній літературі. Загальним для переважної більшості таких відомих з рівня техніки пептидоміметиків є присутність L-пролінового похідного в Р2 позиції інгібітору та взаємодія з S2 субсайтом протеолітичного ферменту HCV. У випадку BILN-2061, L-пролін є 4-заміщеним простим хіноліновим ефіром, тоді як VX-950 містить карбоциклічне кільце, конденсоване з L-проліновим циклом. Більшість пептидоміметиків, крім того, містить додаткові L-амінокислотні похідні, пов'язані з пептидом в Р3 позиції, багато запропонованих інгібіторів також

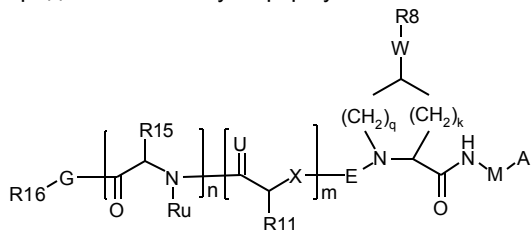
включають додаткові L-амінокислотні похідні, подовжені за рахунок Р4, Р5 та Р6.

Вже встановлене, що вповільнене введення BILN-2061 або VX-950 діє вибірково на мутанти HCV, що є стійкими до відповідного лікарського засобу, так називані, мутанти, що «вислизнули» від ліків. Ці мутанти, що «вислизнули» від ліків, мають характерні мутації в геномі протеази HCV, а саме, D168V, D168Y та/або A165S. Обробка парадигмів HCV, таким чином, схожа з терапією вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), де також легко виникають мутації, що «вислизнули» від ліків. Отже, постійно існує потреба в додаткових лікарських засобах з різними резистентними профілями для забезпечення пацієнтів, лікування яких виявилось невдалим, можливості терапевтичного вибору, та комбінована терапія із застосуванням безлічі лікарських засобів, судячи з усього, у майбутньому стане нормою, навіть на першому етапі лікування.

Експериментальні дані, отримані з ліками проти ВІЛ та інгібіторами ВІЛ-протеази зокрема, додатково підкреслюють, що недостатньо оптимальні фармакокінетика та комплексні схеми лікарського лікування швидко приводять до випадкових несприятливих результатів, пов'язаних з комплаєнтністю. Це, у свою чергу, означає, що 24-годинний мінімум концентрації (мінімальна концентрація в плазмі) для відповідних лікарських засобів, які використовуються у схемі лікування ВІЛ, часто опускається нижче за граничну величину IC₅₀ або ED₅₀ протягом більшої частини дня. Вважається, що 24-годинний мінімальний рівень, рівний, щонайменше, IC₅₀, та, точніше, IC₉₀ або ED₉₀, є необхідним

для стримування розвитку мутантів, що «вислизнули» від ліків, та досягнення необхідної фармакокінетики та метаболізму лікарських речовин, що робить умову наявності таких мінімальних рівнів необхідною вимогою до лікарських речовин, що розробляються. Строго пептидоподібний характер відомих з рівня техніки інгібіторів HCV-протеази, із множинними пептидними зв'язками в нативних конфігураціях, створює фармакокінетичні перешкоди для ефективних схем прийому лікарського засобу.

Відповідно до основного аспекту винаходу представлені сполуки формули I:



де

A являє собою C(=O)OR¹, C(=O)NHSO₂R², C(=O)NHR³ або CR⁴R⁴, де;

R¹ являє собою водень, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл;

R² являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл;

R³ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, -OC₁-C₆-алкіл, -OC₀-C₃-алкілкарбоцикліл, -OC₀-C₃-алкілгетероцикліл;

R⁴ являє собою галоген, аміно групу або OH; або R⁴ та R⁴ разом являють собою =O;

R⁴ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл; де кожний з R², R³ та R⁴ необов'язково заміщений 1-3 замісниками, незалежно обраними з групи, що включає галоген, оксо групу, нітрil, ази́до групу, нітро групу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-C(=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb та Y-NRa(=O)ORb;

Y незалежно являє собою хімічний зв'язок або C₁-C₃-алкілен;

Ra незалежно являє собою H або C₁-C₃-алкіл;

Rb незалежно являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл або C₀-C₃-алкілгетероцикліл;

p незалежно дорівнює 1 або 2;

M являє собою CR⁷R⁷ або NRu;

R⁷ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілC₃-C₇-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково заміщений 1-3 атомами галогену або аміно групою, -SH або C₀-C₃-алкілциклоалкільною групою; або R⁷ являє собою J;

R⁷ являє собою H або, узятий разом з R⁷, утворює C₃-C₆-циклоалкільне кільце, необов'язково заміщене R^{7a}, де;

R^{7a} являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₅-циклоалкіл, C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково може бути заміщений галогеном; або R^{7a} може означати J;

q дорівнює 0-3 та k дорівнює 0-3; де q+k≥1;

W являє собою -CH₂-, -O-, -OC(=O)N-, -

OC(=O)-, -S-, -NH-, -NRa-, -NHSO₂-, -NHC(=O)NH- або -NHC(=O)-, -NHC(=S)NH- або хімічний зв'язок;

R⁸ являє собою циклічну систему, що містить 1 або 2 насичені, частково ненасичені або ненасичені цикли, кожний з яких містить 4-7 атомів у циклі та кожний з яких має 0-4 гетероатомів, незалежно обраних з S, O та N, циклічна система необов'язково відділена від W за допомогою C₁-C₃-алкільної групи; або R⁸ являє собою C₁-C₆-алкіл; кожна із зазначених R⁸ груп може бути необов'язково моно-, ді- або три-заміщеною за допомогою R⁹, де

R⁹ незалежно вибирають з групи, що включає галоген, оксо групу, нітрil, ази́до групу, нітро групу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂C(=O)-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-C(=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb та Y-NRa(=O)ORb; де зазначена карбоциклільна або гетероциклільна група являє собою необов'язково заміщений R¹⁰;

де

R¹⁰ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкокси групу, аміно групу, сульфоніл, (C₁-C₃-алкіл)сульфоніл, NO₂, OH, SH, галоген, галогеналкіл, карбоксил, амідно групу;

E являє собою -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, -S(=O)-, -C(=N-Rf)-;

Rf являє собою H, -CN, -C(=O)NRaRb; -C(=O)C₁-C₃-алкіл;

X являє собою -NRx-, де Rx являє собою H, C₁-C₅-алкіл або J; або у випадку, коли E являє собою -C(=O), X може також являти собою -O- або -NRjNRj-;

де один з замісників Rj являє собою H, а інший являє собою H, C₁-C₅-алкіл або J;

R¹¹ являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений за допомогою замісника, обраного з групи, що включає галоген, оксо групу, нітрil, ази́до групу, нітро групу, C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, NH₂CO-, Y-NRaRb, Y-O-Rb, Y-C(=O)Rb, Y-C(=O)NRaRb, Y-NRa(=O)Rb, Y-NHSO_pRb, Y-S(=O)_pRb, Y-S(=O)_pNRaRb, Y-C(=O)ORb, Y-NRa(=O)ORb; або R¹¹ являє собою J;

J, у випадку коли він присутній, являє собою окрему 3-10-членну насичений або частково ненасичений алкіленовий ланцюг, що простирається від R⁷/R⁷-циклоалкілу або від атома вуглецю, до якого приєднаний R⁷, до одного з Rj, Rx, Ry або R¹¹ з утворенням макроциклу, зазначений ланцюг необов'язково переривається одним-трьма гетероатомами, незалежно обраними з -O-, -S- або -NR¹²-, та де 0-3 атомів вуглецю у ланцюзі необов'язково заміщені R¹⁴;

де;

R¹² являє собою H, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₆-циклоалкіл або C(=O)R¹³;

R¹³ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл;

R¹⁴ незалежно вибирають з групи, що включає: H, C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси групу, гідрокси групу, галоген, аміно групу, оксо групу, тіо групу та C₁-C₆-тіоалкіл;

Ru незалежно являє собою H або C₁-C₃-алкіл;

m дорівнює 0 або 1; n дорівнює 0 або 1;

U являє собою =O або відсутній;

R^{15} являє собою H, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений замісником, обраним з групи, що включає галоген, оксо групу, нітрил, азидо групу, нітро групу, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRa(=O)Rb$, $Y-NHS(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$, $Y-NRa(=O)ORb$;

G являє собою -O-, -NRy-, -NRjNRj-; де один з замісників Rj являє собою H, а інший являє собою H, C_1 - C_5 -алкіл або J;

Ry являє собою H, C_1 - C_3 -алкіл; або Ry являє собою J;

R^{16} являє собою H або C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, кожний з яких може бути заміщений замісником, обраним з групи, що включає галоген, оксо групу, нітрил, азидо групу, нітро групу, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілкарбоцикліл, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, NH_2CO- , $Y-NRaRb$, $Y-O-Rb$, $Y-C(=O)Rb$, $Y-(C=O)NRaRb$, $Y-NRa(=O)Rb$, $Y-NHSO_pRb$, $Y-S(=O)_pRb$, $Y-S(=O)_pNRaRb$, $Y-C(=O)ORb$, $Y-NRa(=O)ORb$;

за умови, що коли $m=n=0$ та G являє собою O, то R^{16} не може являти собою третбутил або феніл; або фармацевтично прийнятну сіль або проліки зазначеної сполуки.

Не вдаючись у теоретичні подробиці або співвіднесення можливого характеру зв'язування з конкретними змінними, використовувані тут умовні поняття P1, P2, P3 та P4 введені винятково для зручності та мають, в основному, загальноприйняті значення, які представлені у [Schechter & Berger, (1976) Biochem Biophys Res Comm 27 157-162], та означають ті ділянки інгібітору, які, приблизно, заповнюють S1, S2, S3 та S4 субсайти ферменту, відповідно, де S1 є суміжним із сайтом розщеплення та S4 вилучений від сайту розщеплення. Передбачається, що незалежно від характеру зв'язування, компоненти, зазначені у формулі I, входять до обсягу даного винаходу та залежних пунктів. Наприклад, передбачається, що група, що блокує, R^{16} -G може взаємодіяти з S3 та S4 субсайтами, зокрема, коли m та/або n дорівнює 0.

Різні варіанти здійснення даного винаходу можуть бути абстрактно представлені як R^{16} -G-P4-P3-сполучна ланка-P2-P1, де P3 та/або P4 можуть бути відсутніми, та кожний з P1, P3 та P4 являє собою структурний блок, що складається з похідного природної або синтетичної амінокислоти, P2 являє собою гетероциклічний залишок та G- R^{16} являє собою групу, що блокує. Сполучною ланкою слугує карбонільна або інша функціональність, як зазначено для E. Структурні блоки P1 та P2 та структурні блоки P3 та P4, таким чином, звичайно зв'язані разом за допомогою амідних зв'язків, тоді як структурні блоки P2 та P3 з'єднані через вищевказану сполучну ланку. Таким чином, амідні зв'язки звичайно є поверненими один відносно іншого з обох боків від сполучної ланки у сполуках даного винаходу.

Додаткові аспекти винаходу включають фармацевтичну композицію, що складається з вищевказаної сполуки даного винаходу та фармацевтично прийнятного носія або розріджувача для зазначеної сполуки.

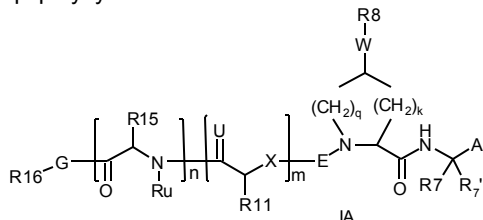
Сполуки та композиції даного винаходу знаходять застосування у способах медичного лікування або профілактики HCV-інфекцій у людини. Отже, подальший аспект винаходу стосується застосування вищевказаної сполуки у терапії, а саме, з метою одержання лікарського препарату для профілактики або лікування флавівірусних інфекцій у людей або тварин. Характерні приклади флавівірусів включають BVDV, лихоманку денге та, особливо, HCV.

Сполуки даного винаходу містять непептидний місток у місці зв'язку між структурними блоками P2 та P3, що приводить до того, що орієнтація залишків P3 та P4 є поверненою відносно нативного субстрату. Ця непептидна сполучна ланка є також звичайно більш довгою, ніж може бути відповідний пептидний зв'язок, та по суті P3 та/або P4 групи (включаючи верхівку R^{16} у межах взаємодії з S3 або S4) зміщені назовні відносно нативного пептидного субстрату. Передбачається, що реверсія та зсув, таким чином, повинні дозволяти штучній D-стереохімії включення груп, що заповнюють (наприклад, бічних ланцюгів) P3 та/або P4 та/або R^{16} . Справді, такі сполуки звичайно високо активні та входять до обсягу винаходу та залежних пунктів. Однак, несподівано було виявлено, що навіть сполуки даного винаходу, що містять L-амінокислотні бічні ланцюги на P3 та/або P4 мають добру активність, незважаючи на те, що відповідна структурна одиниця бічного ланцюга повинна зближатися з включенням S3 або S4 під іншим кутом відносно нативного пептидного субстрату. Отже, L-стереохімія на R^{11} та/або R^{15} та/або відповідна конфігурація на R^{16} , що імітує L-стереохімію, становить переважний аспект даного винаходу.

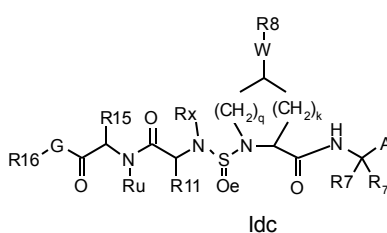
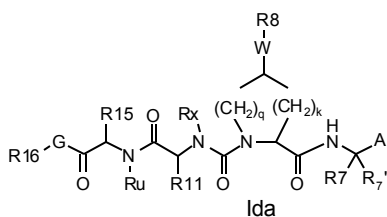
Другий кут зближення з включеннями S3 та/або S4 також позначається на здатності сполук даного винаходу уникати резистентних профілів, які мають відомі з рівня техніки інгібітори HCV-протеази, що дотепер всі мали звичайний пептидний кістяк з природних або синтетичних L-амінокислотних залишків. Як й у випадку зворотної транскриптази ВІЛ, добре відомою здатністю до швидкої генерації мутантів, що "вислизнули" від ліків, при селективному впливі антивірусотерапії, РНК-залежна РНК-полімераза NS5A HCV має дуже низький потенціал перевірного зчитування. Це у свою чергу означає, що HCV-полімераза найвищою мірою схильна до помилок та напевно характерні резистентні профілі будуть виникати при введенні HCV-антивірусних засобів протягом тривалих періодів часу. Навіть до запуску у виробництво зрозуміло, що BILN 2061 з, по суті, пептидним кістяком (хоча та макроциклізованим) та інгібітор протеази NS3 Vertex VX-950 з лінійним пептидним кістяком по P3 та P4, швидко приведуть до характерних стійких мутацій у положеннях 155, 156 або 168 протеази NS3 [Lin et al J Biol Chem 2004 279 (17): 17808-17].

Краща група сполуг даного винаходу включає сполуки, у яких P1 являє собою похідне гідазину, тобто M являє собою NRu, де Ru звичайно являє собою H або C₁-C₃-алкіл. Сполуки, у яких M являє собою CR⁷R^{7'} становлять додатковий кращий аспект винаходу.

Переважаючі варіанти здійснення для випадку, де M являє собою CR⁷R^{7'} у формулі I, включають формулу IA:



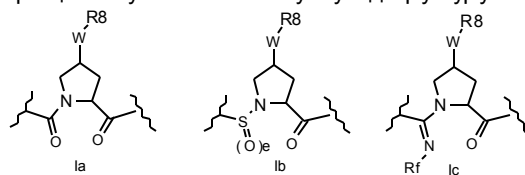
Кращі значення q та k у формулі I включають 2:1, 2:2, 2:3, 3:2, 3:3, більш переважно, 1:2 та 1:0;



Альтернативні варіанти здійснення включають структури, що відповідають Ida, Idb, Idc та Idd, де M являє собою NRu.

Альтернативні конфігурації сполук даного ви-

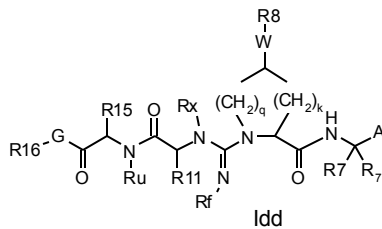
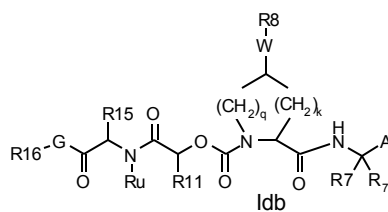
та найбільше переважно, 1:1, у цьому випадку кращі сполуки мають наступну підструктуру:



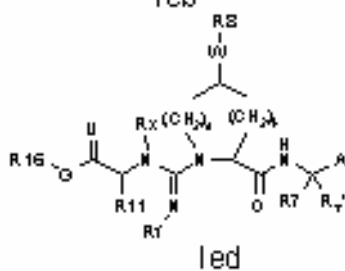
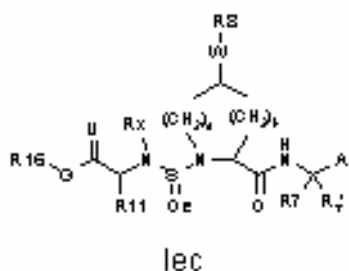
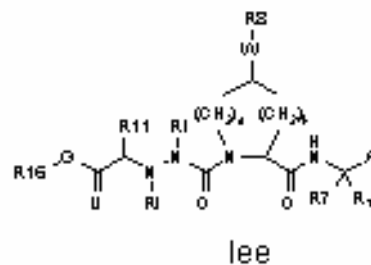
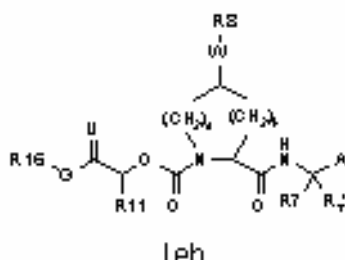
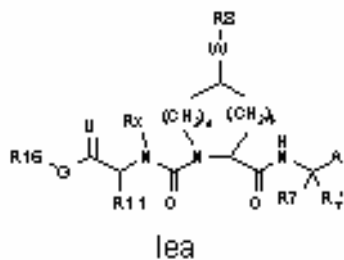
де e дорівнює 1 або 2.

Тут краще, щоб E являв собою -C(=O)- або -C=N-Rf, наприклад, де Rf являє собою -CN або -C(=O)NH₂.

Сполуки даного винаходу можуть включати як P3, так та P4 функціональність, тобто кожний з m та n дорівнює 1. Кращі варіанти здійснення в рамках формули I включають формули Ida-Idd, наведені нижче:



находу містять P3, але не містять P4 функціональність, тобто m дорівнює 1, а n дорівнює нулю. Кращі варіанти здійснення у рамках формули I включають формули lea-lee, наведені нижче:

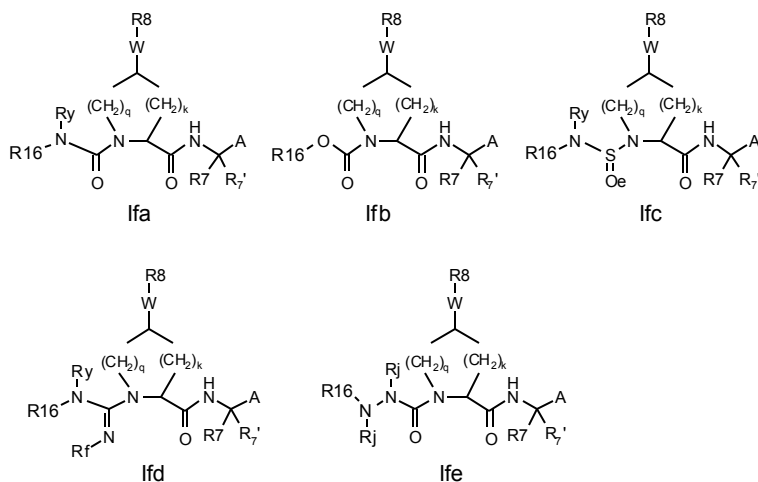


Альтернативні варіанти здійснення включають структури, що відповідають lfa, lfb, lfc, led та lee, де М являє собою NRu.

Інші альтернативні конфігурації сполук даного винаходу включають ті сполуки, де m та n дорівнюють нулю, та, таким чином, групи R¹⁶-G прими-

кають до P2, але, як зазначено вище, група R¹⁶-G, що блокує, може прийнятно взаємодіяти з S3 й/або S4.

Переважні варіанти здійснення у межах формули I включають формули lfa-lfe, наведені нижче:



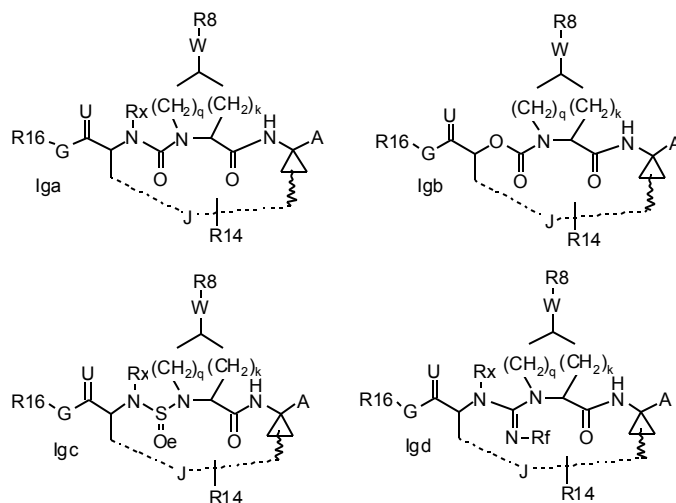
R¹⁶ на фігурі lfb та скрізь далі звичайно являє собою H, C₁-C₃-алкіл, C₅-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, C₁-C₃-алкілкарбоцикліл або C₃-C₇-циклоалкіл, кожний з яких необов'язково заміщений, як зазначено вище. Наприклад, R¹⁶ може означати феніл, заміщений, як зазначено вище.

Альтернативні варіанти здійснення включають структури, що відповідають формулам lfa, lfb, lfc, lfe та lfe, де М являє собою NRu.

Сполуки даного винаходу можуть включати лінійні молекули, як представлено вище. Альтернативно, у варіантах здійснення, де R⁷ та R^{7'} разом

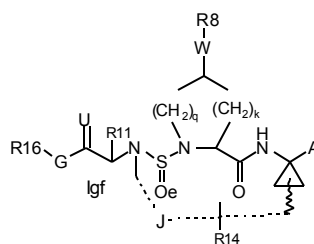
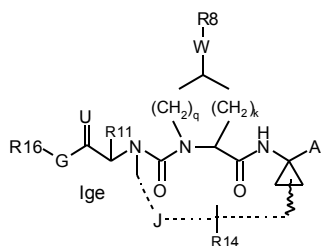
означають спіро-циклоалкільну групу, таку як спіро-циклопропіл, сполуки даного винаходу можуть мати конфігурацію макромолекул, де сполучна група J перебуває між одним з R_j, R_x, R_y або R¹¹ формули I. Альтернативно, макроцикл J може простиратися від вуглецю, суміжного з R⁷ до одного з R_j, R_x, R_y або R¹¹.

Кращі варіанти здійснення таких макроциклічних структур у рамках формули I, де m дорівнює 0 та n дорівнює 1, включають структури формул lga-lgd, наведених нижче:



Відповідні структури, де J ланцюг зв'язаний із суміжним з R⁷ вуглецем, також становлять інтерес. Додаткові кращі варіанти здійснення таких ма-

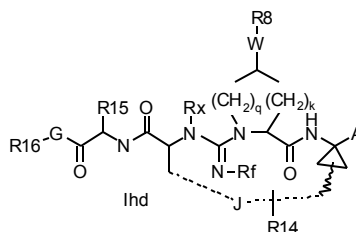
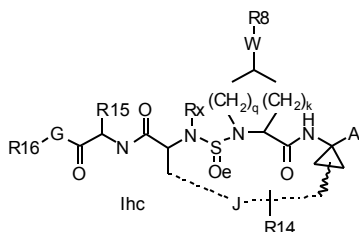
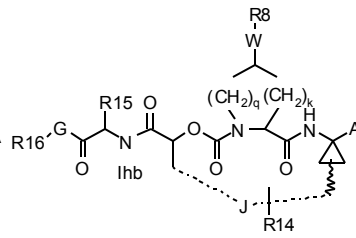
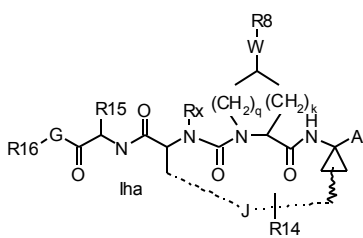
кроциклічних структур у межах формули I, де m дорівнює 0 та n дорівнює 1, включають структури формул lge-lgf, наведених нижче:



Відповідні структури, де J ланцюг зв'язаний із суміжним з R⁷ вуглецем, також становлять інтерес.

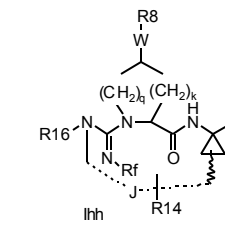
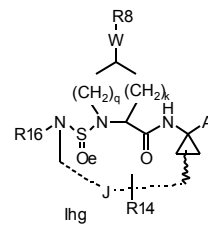
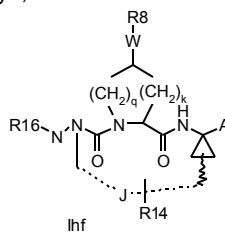
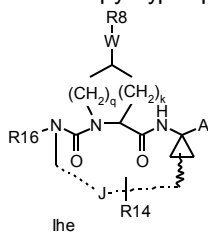
Кращі макроциклічні структури у межах формули I, що включають як P3, так й P4 функціона-

льність, тобто, де кожний з m та n дорівнює 1, включають структури формул Iha-Ihd, наведених нижче:



Відповідні структури, де J ланцюг зв'язаний із суміжним з R⁷ вуглецем, також становлять інтерес.

Кращі макроциклічні структури в рамках формули I, де обидві функціональності, P3 та P4, відсутні, тобто, де кожний з m та n дорівнює 0, включають структури формул, 1he та 1hf.



Відповідні структури, де J ланцюг зв'язаний із суміжним з R⁷ вуглецем, також становлять інтерес, особливо формули 1he та 1hf.

В загальному випадку, в необов'язкових макроциклічних структурах, таких які зображені вище, група J, що зв'язує, являє собою ланцюг з 3-10 атомів, переважно ланцюг з 5-8 атомів, наприклад, ланцюг з 6 або 7 атомів, насичений алкіленовий

ланцюг або частково ненасичену алкіленовий ланцюг, тобто алкіленовий ланцюг, що містить 1-3 ненасичених зв'язків між суміжними вуглецьми, як правило, одну ненасиченість. Довжина ланцюга залежить, звичайно ж, від того, чи простирається J від Rd, Rj, Rx, Ry, R¹¹ або від вуглецю, суміжного з R⁷. Придатні ланцюги описані докладно в [WO 00/59929]. Звичайно J повинен бути об'ємним, щоб забезпечувати макроцикл із 13-16 атомами у циклі (включаючи атоми в P1, P2 та, якщо є присутнім, P3 групах, що беруть участь в утворенні циклу). Звичайно J є об'ємним, утворюючи макроцикл із 14 або 15 атомами в циклі.

Доцільно, щоб до складу ланцюга J входили один або два гетероатома, обраних з групи, що включає O, S, NH, NC₁₋₆-алкіл або N-C(=O)C₁₋₆-алкіл. Більш переважно, коли до складу ланцюга J необов'язково входить один гетероатом, обраний з групи, що включає NH або N-C(=O)C₁₋₆-алкіл, найбільш переважно, N(Ac). Найбільш переважно, коли ланцюг, що містить атом азоту, є насиченим. Відповідно до альтернативного варіанту здійснення, J містить один гетероатом, обраний з O або S. Ланцюг може бути заміщеним R¹⁴, таким як H або метил.

Як правило, структура сполучної групи J є насиченою. Альтернативно, J містить 1-3, переважно, 1 подвійний зв'язок, звичайно відділений одним вуглецем від циклоалкільної R⁷ функціональності, якщо така є присутньою. Подвійний зв'язок може бути цис- або транс-.

Характерні приклади J, таким чином, включають пентилен, гексилен, гептилен, кожний з яких заміщений замісником, обраним з групи, що включає C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-галогеналкіл, C₁-C₆-алкокси групу, гідроксил, галоген, аміно групу, оксо групу, тіо групу або C₁-C₆-тіоалкіл, пентен-3-іл, гексен-4-іл, гептен-5-іл, де 3, 4 або 5 являє собою подвійний зв'язок між атомами вуглецю 3 та 4, 4 та 5 та так надалі.

Придатні R⁷ та R⁷ групи включають ті групи, у яких R⁷ являє собою H та R⁷ являє собою н-етил, н-пропіл, циклопропілметил, циклопропіл, циклобутилметил, циклобутил, 2,2-дифторетил або меркаптометил. Кращі варіанти здійснення включають ті групи, у яких R⁷ являє собою н-пропіл або 2,2-дифторетил.

Альтернативні кращі конфігурації R⁷ та R⁷ включають ті групи, у яких R⁷ являє собою H та R⁷ являє собою C₃-C₇-циклоалкіл або C₁-C₃-алкілC₃-C₇-циклоалкіл.

Інші кращі конфігурації R⁷ та R⁷ включають ті групи, у яких R⁷ являє собою H та R⁷ являє собою J.

Альтернативно, R⁷ та R⁷ разом означають спіро-циклоалкілну функціональність, таку як спіро-циклобутиловий цикл, та, більш переважно, спіро-циклопропіловий цикл. "Спіро" у даному контексті просто означає, що циклоалкіловий цикл має один спільний атом вуглецю з основним пептидним ланцюгом сполуки. Цикл є заміщеним або незаміщеним. Кращі замісники включають моно- або ді-заміщення за допомогою R^{7a}, де R^{7a} являє собою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₅-циклоалкіл або C₂-C₆-алкеніл, кожний з яких необов'язково заміщений галогеном. Альтернативно, замісником може бути вищевказана сполучна група J. Кращі для цього випадку стереохімічні структури спіро-циклопропілового циклу наведені нижче.

Особливо кращі замісники включають R^{7a}, що являє собою етил, вініл, циклопропіл (тобто, спіро-циклопропіловий замісник для "спіро"-циклоалкілового циклу, утвореного R⁷/R⁷), 1- або 2-брометил, 1- або 2-фторетил, 2-бромвініл або 2-флуоретил.

При одному з варіантів здійснення винаходу, A являє собою -CR⁴R⁴, докладно описаний в [PCT/EP03/10595], зміст якого включено тут як посилання.

Придатні R⁴ групи, таким чином, включають C₁-C₆-алкіл, такий як метил, етил, пропіл, етеніл та -CH₂CH₂CH₃. Альтернативні кращі R⁴ групи включають арил або гетероарил, такий як необов'язково заміщений феніл, піридил, тіазоліл або бензімідазоліл, або C₁-C₃-алкіларил, або C₁-C₃-алкілгетероарил, де алкільною складовою є метил, етил, пропіл, етеніл та -CH=CHCH₃. кращі арильні складові включають необов'язково заміщений феніл, бензотіазол та бензімідазол.

Кращі групи R⁴ включають -NH₂, фтор або хлор. Альтернативні кращі групи R⁴ включають -OH та, особливо, =O.

Альтернативним варіантом здійснення A є C(=O)NHR³, де R³ являє собою необов'язково заміщений C₀-C₃-алкіларил, C₀-C₃-алкілгетероарил, OC₀-C₃-алкіларил або OC₀-C₃-алкілгетероарил.

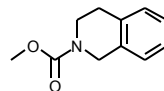
Придатні замісники представлені нижче в розділі визначення.

У цьому випадку кращою конфігурацією A є C(=O)OR¹, особливо, де R¹ являє собою C₁-C₆-алкіл, такий як метил, етил або третбутил, та, найбільш переважно, водень.

Зокрема, кращою конфігурацією A є C(=O)NHSO₂R², особливо, коли R² являє собою необов'язково заміщений C₁-C₆-алкіл, переважно, метил, або необов'язково заміщений C₃-C₇-циклоалкіл, переважно, циклопропіл, або необов'язково заміщений C₀-C₆-алкіларил, переважно, необов'язково заміщений феніл. Придатні замісники представлені в нижче розділі визначення.

Замісник -W-R⁸ на циклічній групі P2 може мати різноманітні пролінові замісники, докладно описані в [Міжнародних публікаціях WO 00/59929, WO 00/09543, WO 00/09558, WO 99/07734, WO 99/07733, WO 02/60926, WO 03/35060, WO 03/53349, WO 03/064416, W=03/66103, WO 03/064455, WO 03/064456, WO 03/62265, WO 03/062228, WO 03/87092, WO 03/99274, WO 03/99316, WO 03/99274, WO 04/03670, WO 04/032827, WO 04/037855, WO 04/43339, WO 04/92161, WO 04/72243, 5WO 04/93798, WO 04/93915, WO 04/94452, WO 04/101505, WO 04/101602, WO 04/103996, WO 04113365] та інших подібних.

Кращі функціональності W включають такі значення W, як -OC(=O)NH-, -OC(=O)-, -NH-, -NR⁸-, -NHS(O)₂- або -NHC(=O)-, особливо -OC(=O)NH- або -NH-. Кращі R⁸ групи для таких функціональностей W включають необов'язково заміщений C₀-C₃-алкілкарбоцикліл або C₀-C₃-алкілгетероцикліл, включаючи групи, описані в [Міжнародних публікаціях WO 0009543, WO 0009558 та WO 00/174768]. Наприклад, складноефірні замісники, -W-R⁸, на циклічній групі P2 включають відповідні замісники, описані в [Міжнародній публікації WO 01/74768], такі як C₁-C₆-алканоліокси група, C₀-C₃-алкілариліокси група, зокрема, (необов'язково заміщена) бензоліокси група або C₀-C₃-алкілгетероцикліокси група, особливо



У зазначеній публікації також описані альтернативні можливі варіанти -W-R⁸, наприклад, C₁-C₆-алкіл, такий як етил, ізопропіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, такий як циклогексил, 2,2-дифторетил, -C(=O)NR_c, де R_c являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілциклопропіл, C₀-C₃-алкіларил або C₀-C₃-алкілгетероцикліл.

У цьому випадку кращі W функціональності включають -S- та, особливо, -O-. Придатні значення R⁸ у цих варіантах здійснення включають C₀-C₃-алкіларил або C₀-C₃-алкілгетероарил, кожний з яких необов'язково моно-, ді- або три- заміщений за допомогою R⁹, де;

R⁹ являє собою C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси групу, NO₂, OH, галоген, трифторметил, аміно групу або амідну групу (наприклад, амідно- або аміно-, необов'язково моно- або ді-заміщений C₁-C₆-алкіл), C₀-C₃-алкіларил, C₀-C₃-алкілгетероарил або карбоксил, де арильна або гетероарильна група

необов'язково заміщена R^{10} , де

R^{10} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, амідну групу, сульфоніл- C_3 -алкіл, NO_2 , OH , галоген, трифторметил, карбоксил або гетероарил.

В основному, C_0 - C_3 -алкільний компонент R^8 , такий як C_0 - C_3 -алкіларил або C_0 - C_3 -алкілгетероарил, являє собою метил та, особливо переважно, відсутній, тобто C_0 . Арильний або гетероарильний компонент має значення, докладно описані нижче в розділі визначення.

Переважає R^9 включає C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, (таку як ді- C_1 - C_3 -алкіламіно група), амідну групу (таку як $-NHC(O)$ C_1 - C_6 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_6 -алкіл), арил або гетероарил, арил або гетероарил необов'язково заміщені R^{10} , де

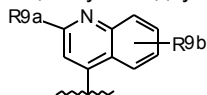
R^{10} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, (таку як моно- або ді- C_1 - C_3 -алкіламіно групу), амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_3 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл), галоген, трифторметил або гетероарил.

Кращий R^{10} включає C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкіл або $C(=O)NH$ C_1 - C_6 -алкіл), галоген або гетероарил.

Особливо кращий R^{10} включає метил, етил, ізопропіл, третбутил, метокси групу, хлор, аміно групу, амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкіл, наприклад, $-NC(=O)CH_2CH_3$ або $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл), або C_1 - C_3 -алкіліїазол.

Кращі варіанти здійснення R^8 включають 1-нафтілметил, 2-нафтілметил, бензил, 1-нафтил, 2-нафтил або хінолініл, кожний з яких є незаміщеним, моно- або ді-заміщеним R^9 , як визначено, зокрема, 1-нафтілметил, або хінолініл, незаміщений, моно- або ді-заміщений R^9 , як визначено.

У цьому випадку кращий R^8 являє собою:

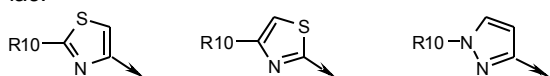


де R^{9a} являє собою C_1 - C_6 -алкіл; C_1 - C_6 -алкокси групу; тіо- C_1 - C_3 -алкіл; аміно групу, необов'язково заміщену C_1 - C_6 -алкілом; C_0 - C_3 -алкіларил або C_0 - C_3 -алкілгетероарил, C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл, зазначений арил, гетероарил або гетероцикл необов'язково заміщені R^{10} , де

R^{10} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, амідну групу, гетероарил або гетероцикліл; та

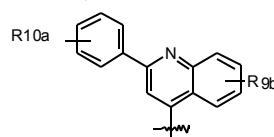
R^{9b} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, амідну групу, NO_2 , OH , галоген, трифторметил, карбоксил.

Придатні R^{9a} включають арил або гетероарил, всі необов'язково заміщені вищевказаним R^{10} , особливо, коли R^{9a} вибирають з групи, що включає:



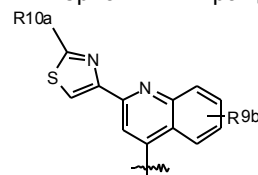
де R^{10} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл або C_0 - C_3 -алкіл- C_3 - C_6 -циклоалкіл, аміно групу, необов'язково моно- або ді-заміщений C_1 - C_6 -алкіл, амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_6 -алкіл), гетероарил або гетероцикліл.

Доцільно, коли R^{9a} являє собою феніл, та, таким чином, R^8 являє собою:



де R^{10a} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл; C_1 - C_6 -алкокси групу або галоген та R^{9b} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу, таку як ді- $(C_1$ - C_3 -алкіл)амін, амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_6 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл), NO_2 , OH , галоген, трифторметил, карбоксил.

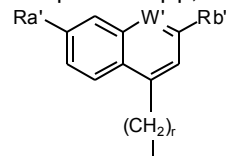
Альтернативний кращий R^8 являє собою:



де R^{10a} являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл або C_0 - C_3 -алкіл- C_3 - C_6 -циклоалкіл, аміно групу (таку як амін, моно- або ді-заміщений C_1 - C_6 -алкілом), амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_3 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл), гетероарил або гетероцикліл та R^{9b} являє собою C_1 - C_6 -алкіл, C_1 - C_6 -алкокси групу, аміно групу (таку як ді- $(C_1$ - C_3 -алкіл)аміно група), амідну групу (таку як $-NHC(O)C_1$ - C_3 -алкіл або $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл), NO_2 , OH , галоген, трифторметил або карбоксил.

В безпосередньо описаних вище варіантах здійснення доцільно, щоб R^{9b} означав C_1 - C_6 -алкокси групу, переважно, метокси групу.

Інший придатний R^8 , наприклад, коли W являє собою простий ефір, має формулу



де W' являє собою N або CH , r дорівнює 0 або 1, Ra' являє собою H , C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілциклоалкіл, C_1 - C_6 -алкілокси групу, гідрокси групу або амін та Rb' являє собою H , галоген, C_1 - C_6 -алкіл, C_0 - C_3 -алкілциклоалкіл, C_1 - C_6 -алкілокси групу, C_1 - C_6 -тіоалкіл, циклоалкіл- C_0 - C_3 -алкілокси групу, C_1 - C_3 -алкілокси- C_1 - C_3 -алкіл, C_0 - C_3 -алкіларил або C_0 - C_3 -алкілгетероцикліл. Особливо кращим простим ефірним замісником є 7-метокси-2-феніл-хінолін-4-ілокси група.

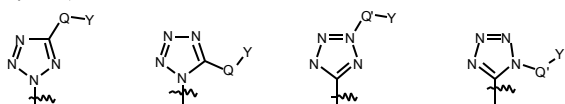
Коли W являє собою хімічний зв'язок, то R^8 переважно являє собою заміщену або незаміщену систему гетероциклічних кілець, описану в [Міжнародних публікаціях WO2004/072243 або WO2004/113665].

Характерні приклади R^8 , коли W являє собою хімічний зв'язок, включають наступні ароматичні групи, які необов'язково можуть бути заміщеними: 1H-піррол, 1H-імідазол, 1H-піразол, фуран, тіофен, оксазол, тіазол, ізоксазол, ізотіазол, піридин, піридазин, піримідин, піразин, фталазин, хіноксалін, хіназолін, хінолін, циннолін, 1H-пірроло[2,3-b]піридин, 1H-індол, 1H-бензоімідазол, 1H-індазол,

7Н-пурин, бензотіазол, бензооксазол, 1Н-імідазо[4,5-с]піридин, 1Н-імідазо[4,5-б]піридин, 1,3-дигідробензоімідазол-2-он, 1,3-дигідробензоімідазол-2-тін, 2,3-дигідро-1Н-індол, 1,3-дигідроіндол-2-он, 1Н-індол-2,3-діон, 1,3-дигідробензоімідазол-2-он, 1Н,1Н-пірроло[2,3-с]піридин, бензофуран, бензо[б]тіофен, бензо[д]ізоксазол, бензо[д]ізотіазол, 1Н-хінолін-2-он, 1Н-хінолін-4-он, 1Н-хіназолін-4-он, 9Н-карбазол, 1Н-хіназолін-2-он.

Додаткові характерні приклади R^8 , коли W являє собою хімічний зв'язок, включають наступні неароматичні групи, які необов'язково можуть бути заміщеними: азиридин, азетидин, пірролідін, 4,5-дигідро-1Н-піразол, піразолідін, імідазолідін-2-он, імідазолідін-2-тін, пірролідін-2-он, пірролідін-2,5-діон, піперидин-2,6-діон, піперидин-2-он, піперазин-2,6-діон, піперазин-2-он, піперазин, морфолін, тіоморфолін-1,1-діоксид, піразолідін-3-он, імідазолідін-2,4-діон, піперидин, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, [1,4]діоксан, 1,2,3,6-тетрагідропіридин.

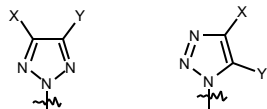
Кращі значення R^8 , коли W являє собою хімічний зв'язок, включають тетразол та похідні тетразолу. Тетразольна складова пов'язана з циклічним структурним кістком P2 та необов'язково є заміщеною, як показано нижче:



де Q^* вибирають з групи, що включає: група відсутня, $-CH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-N(R^1)-$, $-S-$, $-S(=O)_2-$ та $-(C=O)-$; Q^* вибирають з групи, що включає: група відсутня, $-CH_2-$ та $-NH-$; Y^* вибирають з групи, що включає: H, C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -арил, C_0-C_3 -гетероцикліл; R^1 вибирають з групи, що включає: H, C_1-C_6 -алкіл, карбоцикліл, C_0-C_3 -арил, C_0-C_3 -гетероцикліл.

Характерні приклади заміщених тетразолів представлені в таблиці 1 [Міжнародної публікації WO2004/072243], а структури впливають безпосередньо з наведеного нижче опису, або з [Міжнародної публікації WO2004/113665].

Додаткові кращі значення R^8 , коли W являє собою хімічний зв'язок, включають триазол та похідні триазолу. Триазольна складова пов'язана з циклічним структурним кістком P2 та, необов'язково є заміщеною, як показано нижче:

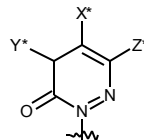


де X^* та Y^* незалежно вибирають з групи, що включає: H, галоген, C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -карбоцикліл, $-CH_2$ -аміно групу, $-CH_2$ -ариламіно групу, $-CH_2$ -діариламіно групу, $-(C=O)$ -аміно групу, $-(C=O)$ -ариламіно групу, $-(C=O)$ -діариламіно групу, C_0-C_3 -арил, C_0-C_3 -гетероцикліл або, альтернативно, X^* та Y^* , разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють циклічну групу, обрану з групи, що включає арил та гетероарил.

Характерні приклади заміщених триазолів

представлені в таблиці 2 [Міжнародної публікації WO2004/072243], а структури впливають безпосередньо з наведеного нижче опису, та з таблиць у [Міжнародній публікації WO2004/113665].

Додаткові кращі значення R^8 , коли W являє собою хімічний зв'язок, включають піридазинон та похідні піридазинону. Група піридазинону пов'язана з циклічним структурним кістком P2 та необов'язково є заміщеною, як показано нижче:



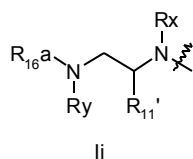
де X^* , Y^* та Z^* незалежно вибирають з групи, що включає: H, N_3 , галоген, C_1-C_6 -алкіл, карбоцикліл, аміно групу, C_0-C_3 -арил, $-S$ -арил, $-O$ -арил, $-NH$ -арил, діариламіно групу, дигетероариламіно групу, C_0-C_3 -гетероцикліл, $-S$ -гетероарил, $-O$ -гетероарил, NH -гетероарил або, альтернативно, X та Y або Y та Z , разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють арильну та гетероарильну циклічну групу.

Характерні приклади заміщених піридазинонів представлені в таблиці 3 [Міжнародної публікації WO2004/072243], а структури впливають безпосередньо з наведеного нижче опису та з таблиць у [Міжнародній публікації WO2004/113665].

Кращими P3 групами, тобто, коли n дорівнює 1, що відповідає природним або синтетичним амінокислотам, особливо, алифатичним амінокислотам, є такі як L-валіл, L-лейцил, L-ізолейцил або L-третлейцил. Додаткові кращі P3 групи, як зазначено у [Міжнародній публікації WO 02/01898], включають C_0-C_3 -алкілциклоалкілаланін, особливо, циклогексилаланін, необов'язково заміщений за допомогою CO_2R_g , де R_g являє собою H, C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -алкіларил, C_0-C_3 -алкілгетероцикліл, C_0-C_3 -алкілциклоалкіл або амін; або N-ацетилпіперидин або тетрагідропіран. Кращі R групи, таким чином, включають C_1-C_6 -алкіл, C_0-C_3 -алкілкарбоцикліл, наприклад, C_0-C_3 -алкіл C_3-C_7 -циклоалкілил, C_0-C_3 -алкіларил або C_0-C_3 -алкілгетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений замісником, обраним з групи, що включає гідрокси групу, галоген, аміно групу, C_1-C_6 -алкокси групу, C_1-C_6 -тіоалкіл, $C(=O)OR^{14}$, карбоксил, $(C_1-C_6$ -алкокси)карбоніл, арил, гетероарил або гетероцикліл, особливо, де замісник являє собою гідрокси групу або $C(=O)OR^{14}$.

Особливо кращий R^{11} включає третбутил, ізобутил, циклогексил, фенілетил, 2,2-диметилпропіл, циклогексилметил, фенілметил, 2-піридилметил, 4-гідроксифенілметил або карбоксилпропіл. Найбільш кращими значеннями R^{11} у цьому випадку є третбутил, ізобутил або циклогексил.

Варіант здійснення даного винаходу включає сполуки, де P4 відсутній (тобто, n дорівнює 0) та де у P3 функціональності відсутній карбоніл, тобто, U відсутній. Характерні приклади структур включають структури формули II, наведеної нижче:



де

Rx та Ry приймають вищевказані значення, переважно, H,

R^{11'} являє собою C₁-C₆-алкіл, переважно C₃-C₅-розгалужений алкіл, такий як бічний ланцюг L-валілу, L-лейцилу, L-ізолейцилу, L-трет-лейцилу; або C₀-C₂-алкілC₃-C₇-циклоалкіл, такий як циклогексил або циклогексилметил;

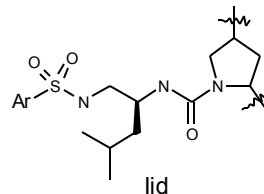
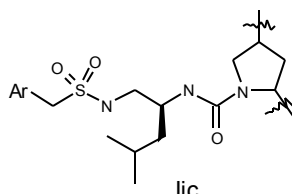
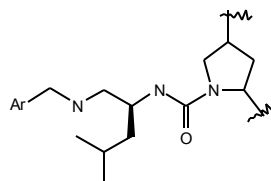
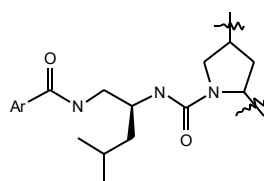
ксил або циклогексилметил;

R^{16a} являє собою -Rba, -S(=O)pRba, -C(=O)Rba;

Rba являє собою C₁-C₆-алкіл, C₀-C₃-алкілгетероциклі, C₀-C₃-алкілкарбоциклі.

Альтернативно, сполуки підструктури Ii можуть містити макроцикл, утворений між відповідним R⁷ та одним з Rx, Ry або R^{11'}.

Характерні варіанти здійснення P3 груп, у яких відсутня карбокси-функціональність (тобто, відсутній змінна U), включають групи формул Iia-Iid, наведених нижче:



де Ar являє собою карбоциклі або гетероциклі, особливо, арил або гетероарил, кожний з яких необов'язково заміщений R⁹. Незважаючи на те, що підструктури формул Iia-Iid ілюструють сполуки у межах формули I, мабуть, що у таких конфігураціях формул Ii використовуються також інші значення q та k. Також, незважаючи на те, що у підструктурах формул Iic та Iid зазначена R^{11'} група, що відповідає лейцину, мабуть, що ці конфігурації прийнятні для інших R^{11'} груп, особливо, для груп, що збігаються з бічними ланцюгами природних або синтетичних L-амінокислот, наприклад, трет-бутиланін/третлейцин.

R¹⁵ у тих сполуках даного винаходу, де n дорівнює 1, переважно є необов'язково заміщеним C₁-C₆-алкілом або C₀-C₃-алкілкарбоциклілом, наприклад C₀-C₃-алкілC₃-C₇-циклоалкілом, кожний з яких необов'язково є заміщеним. Кращі P4 групи, в основному, є аналогами природних або синтетичних амінокислот, особливо, алифатичних амінокислот, таких як L-валіл, L-лейцил, L-ізолейцил, L-третлейцил або L-циклогексилаланін, та, таким чином, кращі R¹⁵ групи включають циклогексил, циклогексилметил, третбутил, ізопропіл або ізобутил.

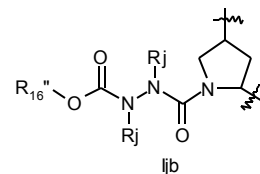
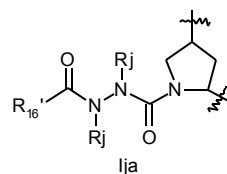
Кращі значення G включають -NRy, особливо, де Ry являє собою метил або, переважно, H або гідрозин.

Іншим кращим значенням G є O, що дає складний ефір з карбонілом групи P4 (якщо є присутній) або з карбонілом групи P3 (якщо є присутній), або простий ефір у випадку варіантів, коли група U відсутня. Загальноприйняті, фармацевтично при-

йнятні прості ефірні або складноефірні групи, що блокують, для R6 включають C₁-C₆-алкіл (особливо, метил або третбутил), C₀-C₃-алкілгетероциклі (особливо, піридил, бензімідазоліл, піперидил, морфолініл, піперазиніл) або C₀-C₃-алкілкарбоциклі (особливо, феніл, бензил, інданіл) кожний з яких необов'язково заміщений гідрокси групою, галогеном, аміно групою або C₁-C₆-алкокси групою.

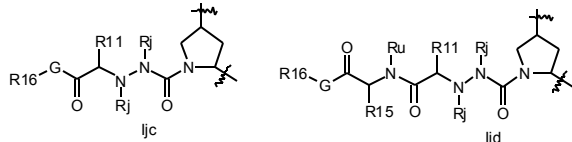
Очевидно, що для сполук формули I, коли m=n=0, R¹⁶G- не являє собою BOC або CBz захисну групу, але це обмеження не застосовуються до інших перестановок значень m та n. BOC- або CBz-захисні-4-заміщені пролінові синтетичні проміжні сполуки, які описані, наприклад, у [Міжнародній публікації WO 0059929], таким чином, виходять за межі обсягу даного винаходу.

Кращі сполуки даного винаходу можуть містити гідразинову функціональність, наприклад, коли X являє собою -NHNH-и m дорівнює 1; при цьому n дорівнює нулю або 1. Альтернативно, особливо, коли m дорівнює нулю, G може позначати -NRjNRj-, такий як -NHNH-. Сполуки звичайно не містять гідразин як у G, так й у X. Типові гідразини в межах формули I, де m та n дорівнюють нулю, включають сполуки підструктур Ija-Ijb, наведених нижче:



R^{16} у формулах Ija та Ijb може розглядатися як алкіл (або C_1 - C_3 -алкілгетероциклі, або C_1 - C_3 -алкілкарбоциклі), де перший алкільний вуглець заміщений оксо групою, утворюючи кето-функціональність, та R^{16} є залишком алкільної, алкілгетероциклічної або алкілкарбоциклічної групи. Формула Ijb представляє варіант, де R^{16} являє собою метиленову групу, вуглець якої заміщений оксо замісником, а також -ORb, де Rb має вищевказані значення, як правило, C_1 - C_6 -алкіл, такий як третбутил, C_0 - C_3 -алкілгетероциклі, такий як піридил, або C_0 - C_3 -алкілкарбоциклі, такий як бензил або феніл, кожний з яких необов'язково заміщений як зазначене вище. Сполуки підструктур Ija та Ijb можуть мати лінійні молекули, як зображено (обидва Rj означають H), або, переважно, одна з зображених Rj груп може утворювати макроцикл за допомогою J, замкнутий на відповідну R^7 групу.

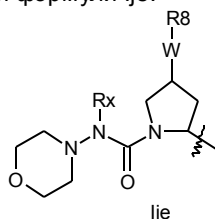
Альтернативні гідразини формули I, де m дорівнює 1, включають гідразини наведених нижче підструктур Ijc та Ijd:



де R^{16} , G, R^{11} , R^{15} , Rj та Ru приймають позначення, зазначені вище для формули I. Сполуки підструктур Ijc та Ijd можуть мати лінійні молекули, як зображено (обидва Rj означають H), або, переважно, одна із зображених Rj груп, або R^{11} група, може утворювати макроцикл за допомогою J, замкнутий на відповідну R^7 групу.

Незважаючи на те, що формули Ija-Ijd зображені із проліновим аналогом у якості P2, мабуть, що цей аспект винаходу равною мірою застосовується до інших варіантів компонувань q та k.

Альтернативна гідразин-подібна конфігурація утворюється, коли G являє собою аміно групу, m та n дорівнюють 0 та R^{16} являє собою N-зв'язаний ненасичений гетероцикл, як показано нижче, наприклад, піридил або пірімідил, або насичений гетероцикл, як показано нижче, такий як піперазиніл, піперидиніл та, особливо, морфолініл. Приклади таких варіантів здійснення включають сполуки формули Ije:



Сполуки підструктур Ije можуть мати лінійні молекули, як зображено, або, переважно, Rx група може утворювати макроцикл за допомогою J, замкнутий на відповідну R^7 групу. Хоча ці підструктури зображені з п'ятичленным циклом P2, цілком очевидно, що ця конфігурація поширюється на інші значення q та k. Подібним чином, ці конфігурації застосовуються до інших N-зв'язаних гетероциклів, таких як R^{16} .

Повертаючись тепер до формули I у загальному випадку, кращі R^{16} групи для сполук даного винаходу включають 2-інданол, інданіл, 2-гідрокси-1-фенілетил, 2-тіофенметил, циклогексилметил, 2,3-метилendioксибензил, циклогексил, феніл, бензил, 2-піридилметил, циклобутил, ізобутил, н-пропіл, метил або 4-метоксифенілетил.

У цьому випадку кращі R^{16} групи включають 2-інданол, індан, 2-гідрокси-1-фенілетил, 2-тіофенметил, 2,3-метилendioксибензил або циклогексилметил.

Синтетичні амінокислоти включають L-амінокислоти, де бічний ланцюг не відповідає ні однієї з 20 амінокислот, що зустрічаються в природі. Приклади синтетичних амінокислот включають L-бета-метилсульфонілметилаланін, L-циклогексилаланін, L-третинний лейцин, L-норлейцин, L-норвалін, L-орнитин, L-саркозин, L-цитурлін, L-гомофенілаланін, L-гомосерин, L-бета-(1-нафтил)аланін, L-бета-(2-нафтил)аланін та т.д. Синтетичні амінокислоти також включають D-амінокислоти, що відповідають 20 природним амінокислотам та D-амінокислоти, що містять інші бічні ланцюги, такі, як зазначені вище.

Звертаємо увагу на те, що термін « C_1 - C_6 -алкіл» (також може бути позначений як C_1 - C_6 -alk, або використаний у складних виразах, таких як C_1 - C_6 -алкілокси група та інші їм подібні), який використано у цьому описі, включає лінійні та розгалужені алифатичні вуглецеві ланцюги, такі як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, третбутил, пентил, ізопентил, гексил, гептил та будь-які прості відповідні ізомери. Алкільна група може містити ненасичений хімічний зв'язок. Крім того, будь-який атом C у C_1 - C_6 -алкілі необов'язково може бути заміщений одним, двома або, де дозволяє валентність, трьома галогенами та/або може бути заміщений, або алкільний ланцюг може перериватися гетероатомом S, O, NH. Якщо гетероатом локалізований на кінцях ланцюга, то він відповідно є заміщеним одним або 2 атомами водню. Значення C_1 - C_4 -алкілу та C_1 - C_5 -алкілу відповідає C_1 - C_6 -алкілу з необхідним виправленням на число вуглеців.

Термін « C_1 - C_3 -алкіл», який використано у цьому описі, включає метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл, кожний з яких необов'язково може бути заміщеним або може перериватися гетероатомом, як зазначено в попередньому абзаці, або у випадку C_2 або C_3 , містити ненасичений зв'язок, такий як $CH_2=CH$.

Термін « C_1 - C_3 -алкілен», який використано у цьому описі, являє собою двовалентну групу C_1 - C_3 -алкілдійл, що включає пропілен, етилен та особливо метилен. Звичайно більш довгі алкіленові ланцюги для J можуть містити 1-3 ненасиченості та/або перериватися вищевказаними гетероатомами.

Термін «аміно» включає NH_2 , NHC_1 - C_6 -алкіл або $N(C_1$ - C_6 -алкіл) $_2$, особливо C_1 - C_3 -алкільні варіанти.

Термін «амідо» включає $C(=O)NH_2$ та алкіламідо групу, таку як $C(=O)NHC_1$ - C_6 -алкіл, $C(=O)N(C_1$ - C_6 -алкіл) $_2$, особливо, $C(=O)NHC_1$ - C_3 -алкіл, $C(=O)N(C_1$ - C_3 -алкіл) $_2$ або $-NH(C=O)C_1$ - C_6 .

алкіл, наприклад, $\text{-NHC(=O)CHC(CH}_3)_3$, включаючи $\text{-NH(C=O)C}_1\text{-C}_3\text{-алкіл}$.

Мається на увазі, що термін «галоген» або галоген, який використано у цьому описі, включає F, Cl, Br, I, особливо, хлор та переважно фтор.

Мається на увазі, що термін « $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил}$ », який використано у цьому описі, включає арильну складову, таку як феніл, нафтил або феніл, конденсовану з $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілом}$ (наприклад, інданіл), зазначений арил зв'язаний безпосередньо (тобто, C_0) або через проміжну метильну, етильну або пропільну групу, як зазначено вище для $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілену}$. Якщо не обговорено особливо, арильна та/або конденсована циклоалкільна складова необов'язково заміщені 1-3 замісниками, обраними з групи, що включає галоген, гідрокси групу, нітро групу, ціано групу, карбокси групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксиC}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алканоїл}$, аміно групу, азидо групу, оксо групу, меркапто групу, нітро $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілкарбоцикліл}$, $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероцикліл}$. Термін «арил» має відповідне значення, тобто, це випадок, коли $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкільний місток}$ відсутній.

Мається на увазі, що термін « $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$ », який використано у цьому описі, включає $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкілну}$ групу, таку як циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил, зазначений циклоалкіл зв'язаний безпосередньо (тобто, $\text{C}_0\text{-алкіл}$) або через проміжну метильну, етильну, пропільну або ізопропільну групу, як зазначено вище для $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілену}$. Циклоалкільна група може містити ненасичений зв'язок. Якщо не обговорено особливо, циклоалкільна складова необов'язково заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи, що включає галоген, гідрокси групу, нітро групу, ціано групу, карбокси групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксиC}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алканоїл}$, аміно групу, азидо групу, оксо групу, меркапто групу, нітро $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілкарбоцикліл}$, $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероцикліл}$.

Мається на увазі, що термін « $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілкарбоцикліл}$ », який використано у цьому описі, включає $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкіларил}$ та $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілC}_3\text{-C}_7\text{-циклоалкіл}$. Якщо не обговорено особливо, арильна або циклоалкільна група необов'язково заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи, що включає галоген, гідрокси групу, нітро групу, ціано групу, карбокси групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксиC}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алканоїл}$, аміно групу, азидо групу, оксо групу, меркапто групу, нітро $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілкарбоцикліл}$ та/або $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероцикліл}$. Термін «карбоцикліл» має відповідне значення, тобто, це випадок, коли $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкільний місток}$ відсутній.

Мається на увазі, що термін « $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероцикліл}$ », який використано у цьому описі, включає моноциклічний, насичений або ненасичений, утримуючий гетероатом цикл, такий як піперидиніл, морфолініл, піперазиніл, піразоліл, імідазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазіноліл, ізотіазіноліл, тіазоліл, оксадіазоліл, 1,2,3-тріазоліл, 1,2,4-тріазоліл, тетразоліл, фураніл, тієніл, піридиніл, пірімідил, піридазиніл, піразоліл, або кожен з цих груп, конденсовану з фенільним циклом, таку

як хінолініл, бензімідазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, бензотіазіноліл, бензотіазіноліл, бензоксадіазоліл, бензо-1,2,3-тріазоліл, бензо-1,2,4-тріазоліл, бензотетразоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензопіридиніл, бензопірімідил, бензопіридазиніл, бензопіразоліл та так надалі, зазначений цикл зв'язаний безпосередньо, тобто, ($\text{C}_0\text{-алкіл}$) або через проміжну метильну, етильну, пропільну або ізопропільну групу, як зазначено вище для $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-алкілену}$. Будь-які такі ненасичені цикли, що мають ароматичний характер, можуть носити у цьому описі назву гетероарил. Якщо не обговорено особливо, гетероцикл та/або відповідна конденсована фенільна складова необов'язково заміщені 1-3 замісниками, обраними з групи, що включає галоген, гідрокси групу, нітро групу, ціано групу, карбокси групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$ групу, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкоксиC}_1\text{-C}_6\text{-алкіл}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алканоїл}$, аміно групу, азидо групу, оксо групу, меркапто групу, нітро $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілкарбоцикліл}$ та/або $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкілгетероцикліл}$. Терміни «гетероцикліл» та «гетероарил» мають відповідне значення, тобто, це випадок, коли $\text{C}_0\text{-C}_3\text{-алкільний місток}$ відсутній.

Таким чином, звичайно гетероциклільна та карбоциклільна складові в межах обсягу вищевказаних визначень означають моноциклічне кільце з 5 або, особливо, 6 атомами у циклі, або бициклічну структуру кільця, що містить 6-членний цикл, конденсований з 4-, 5- або 6- членним циклом.

Типові зазначені групи включають $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-циклоалкіл}$, феніл, бензил, тетрагідронафтил, інденіл, інданіл, гетероцикліл, такий як азепаніл, азоканіл, пірролідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піперазиніл, індолініл, піраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тіопіраніл, фураніл, тетрагідрофураніл, тієніл, пірроліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піридиніл, пірімідиніл, піразиніл, піридазиніл, тетразоліл, піразоліл, індоліл, бензофураніл, бензотієніл, бензімідазоліл, бензтіазоліл, бензоксазоліл, бензізоксазоліл, хінолініл, тетрагідрохінолініл, ізохінолініл, тетрагідроізохінолініл, хіназолініл, тетрагідрохіназолініл та хіноксалініл, кожний з яких необов'язково заміщений, як зазначено у цьому описі.

Насичена гетероциклічна складова, таким чином, включає радикали, такі як пірролініл, пірролідиніл, піразолініл, піразолідиніл, піперидиніл, морфолініл, тіоморфолініл, піраніл, тіопіраніл, піперазиніл, індолініл, азетидиніл, тетрагідропіраніл, тетрагідротіопіраніл, тетрагідрофураніл, гексагідропірімідиніл, гексагідропіридазиніл, 1,4,5,6-тетрагідропірімідиніламін, дигідрооксазоліл, 1,2-тіазінаніл-1,1-діоксид, 1,2,6-тіадіазінаніл-1,1-діоксид, ізотіазолідиніл-1,1-діоксид та імідазолідиніл-2,4-діон, тоді як ненасичений гетероцикл включає радикалів ароматичного характеру, такі як фураніл, тієніл, пірроліл, оксазоліл, тіазоліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тріазоліл, тетразоліл, тіадіазоліл, піридиніл, піридазиніл, пірімідиніл, піразиніл, індолизиніл, індоліл, ізоіндоліл. У кожному випадку гетероцикл може бути конденсований з фенільним циклом, утворюючи бициклічну систему кільця.

Синтез

Синтез сполук даного винаходу може бути виконаний різними хімічними способами, у розчині або твердій фазі, або комбінацією зазначених прийомів. Спочатку можуть бути отримані відповідно захищені окремі структурні блоки та, згодом, з'єднані разом, тобто, $P2+P1 \rightarrow P2-P1$. Альтернативно, попередники структурних блоків можуть бути з'єднані разом та модифіковані на більш пізній стадії синтезу інгібіторної послідовності. Далі, структурні блоки, попередники структурних блоків або заздалегідь отримані більші фрагменти необхідної структури можуть бути з'єднані в зростаючий ланцюг, наприклад, $R^{16}-G-P3+E-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P3-P2-P1$ або $R^{16}-G-P4-P3+E-P2-P1 \rightarrow R^{16}-G-P4-P3-E-P2-P1$.

Зв'язування двох амінокислот, амінокислоти та пептиду або двох пептидних фрагментів може бути виконане із застосуванням стандартних методів зв'язування, таких як азидний метод, змішаний метод на основі вуглекислого газу-ангідриду карбонової кислоти (ізобутилхлорформіат), карбодіімідний (дициклогексилкарбодіімід, діізопропілкарбодіімід або водорозчинний карбодіімід) метод, метод активного складного ефіру (п-нітрофеніловий складний ефір, імідоефір N-оксибуштинової кислоти), метод реагенту Вудворда K, карбонілдіамідазольний метод, методи фосфорних реагентів або окислювання-відновлення. Деякі з цих методів (особливо, карбодіімідний метод) можуть бути підсилені додаванням 1-гідроксибензотріазолу або 4-DMAP. Ці реакції зв'язування можуть бути виконані або в розчині (рідка фаза), або у твердій фазі.

Точніше, стадія зв'язування включає дегідративне зв'язування вільного карбоксилу одного з реагентів з вільною аміногрупою іншого реагенту у присутності з'єднувального агента з утворенням амідного зв'язку, що зшиває. Опис таких з'єднувальних агентів може бути знайдено у загальних підручниках з хімії пептидів, наприклад, у [M. Bodanszky, "Peptide Chemistry", 2nd rev ed., Springer-Verlag, Berlin, Germany, (1993)], який у цьому опису буде згадуватися як Bodanszky, зміст якого включено як посилання. Прикладами додаткових з'єднувальних агентів є N,N'-дициклогексилкарбодіімід, 1-гідроксибензотріазол у присутності N,N'-дициклогексилкарбодіміду або N-етил-N'-[(3-диметиламіно)пропіл]карбодіміду. Практичним те корисним з'єднувальним агентом є випуска промислово (бензотріазол-1-ілокси)трис(диметиламіно)фосфонійгексафторфосфат, або сам по собі, або у присутності 1-гідроксибензотріазолу або 4-DMAP. Іншим доцільним та корисним з'єднувальним агентом є 2-(1H-бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійтетрафторборат, що випускається промислово. Ще одним доцільним та корисним з'єднувальним агентом є 0-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафторфосфат, що випускається промислово.

Реакцію зв'язування здійснюють в інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані, ацетонітрилі або диметилформаміді. Надлишок третинного аміну, наприклад, діізопропілетиламіну, N-

метилморфоліна, N-метилпіпролідину або 4-DMAP додають до реакційної суміші при pH приблизно 8. Реакційна температура звичайно змінюється у межах від 0°C до 50°C та час реакції, як правило, становить від 15 хвилин до 24 годин.

Функціональні групи складової амінокислоти звичайно повинні бути захищені під час реакцій зв'язування для попередження утворення небажаних хімічних зв'язків. Захисні групи, які можуть бути використані, перераховані у [публікаціях Greene, "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York (1981) та "The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology", Vol. 3, Academic Press, New York (1981)], які надалі у цьому описі згадуються просто як Greene, зміст яких включено тут як посилання. α -карбоксильну групу C-кінцевого залишку звичайно захищають складним ефіром, що може бути відщиплений з утворенням карбонової кислоти. Захисні групи, які можуть бути використані, включають 1) алкілові складні ефіри, такі як метиловий, триметилсиліловий та третбутиловий, 2) аралкілові складні ефіри, такі як бензиловий та заміщений бензиловий, або 3) складні ефіри, які можуть бути відщиплені слабкою основою або слабкими засобами, що відновлюють, такими як трихлоретиловий та фенацетил-овий складні ефіри.

α -аміно групу кожної амінокислоти, яку зв'язують, звичайно захищають. Може бути використана будь-яка відома з рівня техніки захисна група. Приклади таких груп включають: 1) ацильні групи, такі як формил, трифторацетил, фталіл та п-толуолсульфоніл; 2) ароматичні карбаматні групи, такі як бензілоксикарбоніл (Cbz або Z) та заміщені бензілоксикарбоніли, та 9-флуоренілметілоксикарбоніл (Fmoc); 3) алифатичні карбаматні групи, такі як третбутилоксикарбоніл (Boc), етоксикарбоніл, діізопропілметоксикарбоніл та алілоксикарбоніл; 4) циклічні алкільні карбаматні групи, такі як циклопентілоксикарбоніл та адмантілоксикарбоніл; 5) алкільні групи, такі як трифенілметил та бензил; 6) тріалкілсилільні групи, такі як триметилсиліл; та 7) групи, що містять тіол, такі як фенілтіокарбоніл та дитіасукциноіл. Кращою α -амінозахисною групою є Boc або Fmoc. Багато похідних амінокислот, які відповідно захищені для пептидного синтезу, випускаються промислово.

α -Амінозахисну групу відщеплюють перед наступною стадією зв'язування. Коли використовують Boc-групу, можливе застосування на вибір трифтороуксавої кислоти, чистої або у дихлорметані, або HCl у діоксані або в етилацетаті. Амонієву сіль, що при цьому утворюється, потім нейтралізують перед зв'язуванням або на місці за допомогою основних розчинів, таких як водні буферні розчини або третинні аміни у дихлорметані або ацетонітрилі, або диметилформаміді. Коли використовують Fmoc групу, реагенти вибирають з піперидину або заміщеного піперидину у диметилформаміді, але може бути використаний будь-який вторинний амін. Зняття захисту здійснюють при температурі від 0°C до кімнатної температури, звичайно при температурі 20-22°C.

Будь-які природні або синтетичні амінокислоти з функціональностями у бічному ланцюзі звичайно захищають, використовуючи кожну з вищевказаних груп. Для фахівця у даній галузі очевидно, що вибір та застосування відповідних захисних груп для цих функціональностей бічного ланцюга залежить від амінокислоти та присутності інших захисних груп у пептиді. При виборі таких захисних груп бажано, щоб група не віддалялася під час зняття захисту та зв'язування α -аміногрупи.

Наприклад, коли використовують Вос у якості α -амінозахисної групи, для бічних ланцюгів доцільно застосовувати наступні захисні групи: п-толуолсульфоніл-(тозил) групи можуть бути використані для захисту аміно-бічного ланцюга амінокислоти, такого як Lys та Arg; ацетамідометил-, бензил- (Bn) або третбутилсульфоніл- групи можуть бути використані для захисту бічного ланцюга, який містить сульфід, цистеїну; прості бензилові (Bn) ефіри можуть бути використані для захисту бічних ланцюгів, які містять гідрокси групи, серину, треоніну або гідроксипроліну; та складні бензилові ефіри можуть бути використані для захисту бічних ланцюгів, які містять карбокси групи, аспарагінової кислоти та глутамінової кислоти.

Коли вибирають Fmoc для захисту α -аміну, звичайно прийнятні захисні групи на основі третбутила. Так, наприклад, Вос може бути використаний для лізину та аргініну, простий третбутиловий ефір для серину, треоніну та гідроксипроліну, та складний третбутиловий ефір для аспарагінової кислоти та глутамінової кислоти. Трифенілметил-(тритил) група може бути використана для захисту бічного ланцюга, який містить сульфід, цистеїну.

Як тільки інгібіторна послідовність завершена, всі захисні групи вилучають будь-яким способом залежно від вибору захисних груп. Ці методики добре відомі фахівцю уданій галузі.

У сполуках формули I, ланка P2 включає циклічний залишок, який містить азот, заміщений W та групами R8.

Синтез гетероциклічних структурних блоків P2

R8 група може бути пов'язана з P2 структурним кістяком на будь-якій придатній стадії синтезу сполук даного винаходу. Один із способів складається з первинного зв'язування групи R8 з P2 структурним кістяком та наступного приєднання інших необхідних структурних блоків, наприклад, P1 та необов'язково P3 та P4. Інший спосіб складається зі зв'язування P1 та, якщо є присутнім, P3 та P4 із застосуванням незаміщеного структурного кістяка P2 та наступного приєднання групи R8.

Сполуки, де W являє собою O та R⁸ являє собою алкіл, C₀-C₃-алкілкарбоцикліл, C₀-C₃-алкілгетероцикліл, можуть бути отримані за методикою, описаною у публікації E. M. Smith et al. [J. Med. Chem. (1988), 31, 875-885], яку представлено на Схемі 1, що ілюструє спосіб для групи, де q та k дорівнюють 1.

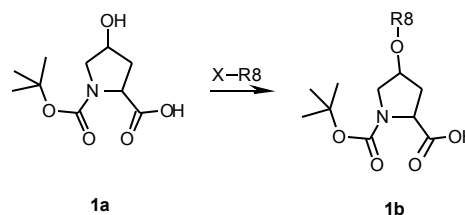


Схема 1

Вос-4-(R)-гідроксипролін, який випускається промислово, або будь-який придатний гідрокси-заміщений проліновий аналог, такий як гідроксипіперидинова кислота, обробляють основою, такою як гідрид натрію або третбутилат натрію, у розчиннику, такому як диметилформамід, та алкоксид, що утворився у результаті реакції, піддають взаємодії з алкілюючим агентом, R⁸-X, де X являє собою придатну кінцеву групу, таку як галогенід, мезилат, трифлат або тозилат або іншу їм подібну, одержуючи у результаті необхідне заміщене похідне проліну.

Альтернативно, коли W являє собою O або S та R⁸ являє собою карбоцикліл, такий як феніл, або гетероцикліл, такий як гетероарил, структурні блоки P2 можуть також бути отримані за допомогою реакції Mitsunobu [Mitsunobu, 1981, Synthesis, January, 1-28; Rano et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 22, 3779-3792; Krchnak et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5, 6193-6196; Richter et al., Tetrahedron Lett., 1994, 35, 27, 4705-4706], як показано на Схемі 2, що ілюструє спосіб для групи, де q та k дорівнюють 1.

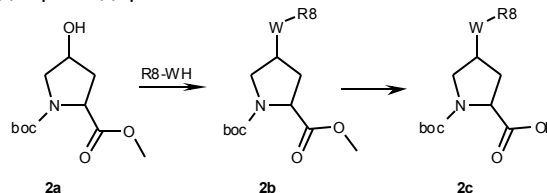


Схема 2

Обробка відповідно гідрокси-заміщеного аналога проліну, такого як гідроксипіперидинова кислота, у цьому опису представленого промислово доступним метиловим ефіром Вос-4-гідроксипроліну, необхідним спиртом або тіолом (R⁸-WH) у присутності трифенілфосфіну та активуючого агента, такого як диетилазодикарбоксилат (DEAD), діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) або іншого їм подібного, у результаті складноефірну сполуку (2b). Гідролізація складного ефіру до кислоти, яка здійснюється за допомогою стандартних методик, у результаті дає структурний блок P2 (2c).

Спирт (2a), альтернативно, може бути оброблений фосгеном, що приводить, таким чином, до одержання відповідного хлорформіату, який при взаємодії з аміном R⁸NH₂, у присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію або триетиламін, у результаті дає карбамати, тобто, W являє собою -OC(=O)NH-, тоді як взаємодія спирту (2a) з ацилюючим агентом R8-CO-X, таким як ангідрид оцтової кислоти або галогенід оцтової кислоти, наприклад, хлорангідрид, у результаті дає складний ефір, тобто, W являє собою -OC(=O)-.

Різні спирти R⁸-OH та алкілюючі агенти R⁸-X

описані в [Міжнародних публікаціях WO00/09543 та WO00/59929]. Приклад синтезу, коли R⁸ являє

собою заміщене похідне хіноліну, представлений на Схемі 3.

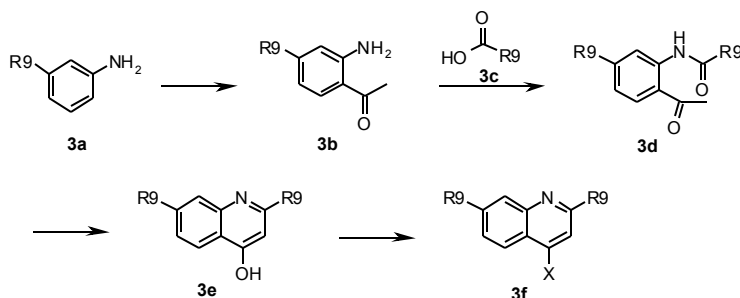


Схема 3

Ацилювання за Фриделем-Крафтсом відповідно заміщеного аніліну (3a), який випускається промислово, або описаний у літературі, із застосуванням ацилюючого агента, такого як ацетилхлорид або іншого йому подібного, у присутності трихлориду бору та трихлориду алюмінію, у розчиннику, такому як дихлорметан, у результаті дає (3b). Зв'язування сполуки (3b) та гетероциклічної карбонової кислоти (3c) в основних умовах, таких як у піридині, у присутності активуючого агента, для карбоксилатної групи, наприклад, POCl₃, з наступним замиканням циклу та дегідратацією в основних умовах, таких як третбутилат натрію у третбутанолу, приводить у результаті до утворення похідного хіноліну (3e). Похідне хіноліну (3e)

може бути зв'язане за допомогою реакції Mitsunobu зі спиртом, як зазначено вище, або гідроксигрупа може бути заміщена придатною кінцевою групою, такою як галогенід, як наприклад, хлорид, бромід або йодид, шляхом обробки хіноліну (3e) відповідним галогенуючим агентом, наприклад, фосфорилхлоридом або іншим йому подібним.

Для Схеми 3 можуть бути використані різні карбонові кислоти загальної структури (3c). Ці кислоти випускаються промислово або описані у літературі. Приклад одержання 2-(заміщених) амінокарбоксиамінотіазол-похідних, за методикою [Berdikhina'a et al. Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) (1991), 427-433], наведений нижче.

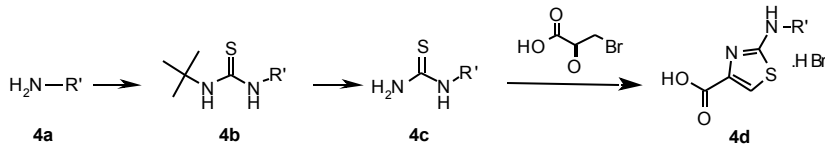


Схема 4

Тіомочевина (4c) з різними алкільними замісниками R' може бути отримана за допомогою взаємодії відповідного аміну (4a) із третбутилізотіоціанатом у присутності основи, такої як диізопропілетиламін, у розчиннику, такому як дихлорметан, з наступним вилученням третбутилової групи у кислих умовах. Наступна конденсація похідного тіомочевини (4c) з 3-бромпіровиноградною кислотою у результаті дає кислоту (4d).

Структурні блоки P2, де замісник R⁸ приєднаний через амін, амід, сечовину або сульфонамід, можуть бути отримані з аналогів амінопроліну, отриманих або з придатного похідного амінопроліну, який випускається промислово, та інших йому подібних, або шляхом перетворення гідроксигрупи відповідного гідроксипохідного в азидну групу, наприклад, шляхом перетворення гідроксигрупи в придатну кінцеву групу, таку як мезилат або галоген, наприклад, хлорид, з наступним заміщенням кінцевої групи, азидом або шляхом застосування агента, що переносить азид, такого як дифенілфосфорилазид (DPPA). Відновлення азиду шляхом каталітичного гідрування або будь-яким іншим придатним для відновлення способом у результаті дає амін. Похідне аміну може бути піддано взаємодії, за допомогою реакції заміщення, з алкілью-

чим агентом загальної формули R⁸-X, де R⁸ та X мають зазначені для Схеми 1 значення, з утворенням структурних блоків P2, призначених для одержання сполук загальної формули 1, де W являє собою -NH-. Взаємодія аналогу амінопроліну з кислотою загальної формули R⁸-COOH у стандартних умовах амідного зв'язування у результаті дає сполуки, де замісник R8 зв'язаний через амідний зв'язок, тоді як взаємодія аналога амінопроліну з відповідним похідним сульфенової кислоти R⁸-S(O)₂-X, де X являє собою кінцеву групу, наприклад, хлорид, у присутності основи, у результаті дає сульфонаміди. Сполуки, де зв'язок між циклічним структурним кістком та замісником R8 утворюється групою сечовини, можуть, наприклад, бути отримані за допомогою обробки аналога амінопроліну фосгеном, що у результаті дає відповідний хлоркарбамат, та наступним здійсненням взаємодії з необхідним аміном. Альтернативно, аналог амінопроліну може бути підданий взаємодії з карбамоїлхлоридом або ізоціанатом необхідного замісника R8 для утворення зв'язку сечовини. Очевидно, що відповідні взаємодії прийнятні для P2 груп з іншими розмірами циклів та схемою заміщення.

4-заміщені похідні гетероциклілу, такі як 4-заміщений пролін, для застосування в якості структурних блоків P2, де W являє собою $-\text{CH}_2-$, можуть бути отримані, як показано на Схемі 5, що ілюструє спосіб для групи, де q та k дорівнюють 1,

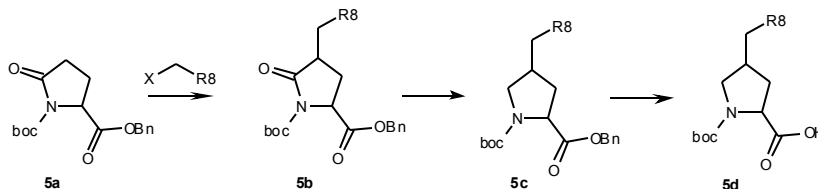
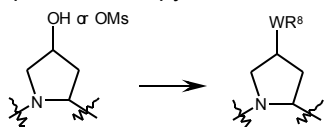


Схема 5

Обробка пірролідону або піперидиону з відповідно захищеною кислотною групою, такого як Вос-піроглутамінова кислота (5a), що випускається промислово, за допомогою сильної основи, такої як літійдізопропіламід, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, з наступним додаванням алкілюючого агента $\text{R}^8\text{-CH}_2\text{-X}$, де X являє собою відповідну кінцеву групу, таку як галогенід, такий як хлорид або бромід, наступне відновлення аміду та зняття захисної складноєфірної групи у результаті дають необхідні сполуки (5d).

Сполуки даного винаходу, де гетероциклічна група R^8 безпосередньо з'єднана з циклічним структурним кістяком P2, тобто, W являє собою хімічний зв'язок у загальній формулі I, можуть бути отримані, наприклад, за допомогою використання реакції заміщення, де відповідна кінцева група на структурному кістяку P2 заміщується необхідною групою R^8 , такою як гетероциклічна група.

Альтернативно, група R^8 може бути введена за допомогою реакції Mitsunobu, де гідроксигрупа структурного кістяка P2 взаємодіє з атомом азоту в гетероциклічній групі R^8 .



Сполуки, де похідне тетразолу приєднано через атом вуглецю гетероциклічного кільця, доцільно одержувати, нарощуючи тетразольну групу безпосередньо на попередник P2. Це може бути досягнуто, наприклад, перетворенням гідроксигрупи попередника P2 у ціаногрупу, при наступному здійсненні взаємодії з азидним реагентом, таким як азид натрію. Тріазольні похідні можуть також бути створені безпосередньо на попереднику P2, наприклад, перетворенням гідроксигрупи попередника P2 в азидну групу, з наступним здійсненням реакції циклоприєднання 3+2 між вищезгаданим азидом та відповідної алкиновим похідним.

Структурно різноманітні тетразоли, для застосування у вищеприєднаному заміщенні або реакціях Mitsunobu, можуть бути отримані при взаємодії сполук нітрилу, які випускаються промислово, із азидом натрію. Тріазольні похідні можуть бути отримані при взаємодії алкінові сполуки та триметилсилілазиду. Придатні алкинові сполуки або є комерційно доступними, або можуть бути отримані, наприклад, за допомогою реакції Sonogashira,

відповідно до методик, описаних у [публікації J. Ezquerro et al., *Tetrahedron*, 1993, 38, 8665-8678 та C. Pedregal et al. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2053-2056].

тобто при взаємодії первинного алкіну, арилгалогеніду та триетиламіну у присутності $\text{PdCl}_2(\text{PPh})_3$ та Cu, як описано, наприклад, у [публікації A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.*, 2003, 5, 1841-1844]. Гетероциклічний замісник може також бути модифікований, будучи пов'язаним з структурним блоком P2, або до, або після зв'язування структурного блоку P2 з іншими структурними блоками.

Ці способи та інші альтернативні можливості одержання сполук, де W являє собою хімічний зв'язок та R^8 являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, докладно описані у [Міжнародній публікації WO2004/072243].

Сполуки з альтернативним розміром циклу та/або положенням замісника W- R^8 на пролінових похідних, що відповідають Схемам 1, 2 та 5, можуть також бути використані для одержання сполук даного винаходу. Наприклад, алкілювання 3-гідроксипроліну, який випускається промислово, у результаті дає сполуки загальної формули (I), де k являє собою O та q дорівнює 2. Відповідно, алкілювання 5-гідроксипроліну, отриманого, наприклад, як описано у [публікації Hallberg et al., *J. Med. Chem.* (1999), 4524-4537], у результаті дає сполуки загальної формули (I), де k дорівнює 2 та q дорівнює 0.

Різні способи одержання гідроксильованої 2-піперидинкарбонової кислоти описані у літературі, дивися, наприклад, [публікацію Celestini et al., *Org. Lett.*, (2002), 1367-1370, Hoarau et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, (1996), 2585-2594, Zhu et al., *Tetrahedron Lett.*, 41, (2000), 7033-7036]. Наприклад, відповідні піридинкарбонові кислоти можуть бути відновлені, що у результаті дає гідроксильовані 2-піперидинкарбонові кислоти. Ферментативні способи також можуть бути використані для одержання гідроксильованих аналогів проліну. Наприклад, 3-гідрокси-замісник може бути введений у 4-, 5- та 6- членні гетероциклічні кислоти, які випускаються промислово, шляхом застосування пролін-3-гідроксидози, як це описано у [публікації Ozaki et al., *Tet. Letters*, 40, (1999), 5227-5230].

Синтез та введення структурних блоків P1.

Амінокислоти, які використовуються для одержання фрагментів P1, є або комерційно доступними, або описаними у літературі, дивися, наприклад, [Міжнародні публікації WO 00/09543 та WO00/59929 від Boehringer-Ingelheim або Патент США US2004/0048802 від BMS].

Схема 6 наводить приклад одержання похідного сульфонаміду, який використовується в якості

фрагмента P1, та наступного зв'язування з Вос-захисним структурним блоком P2.

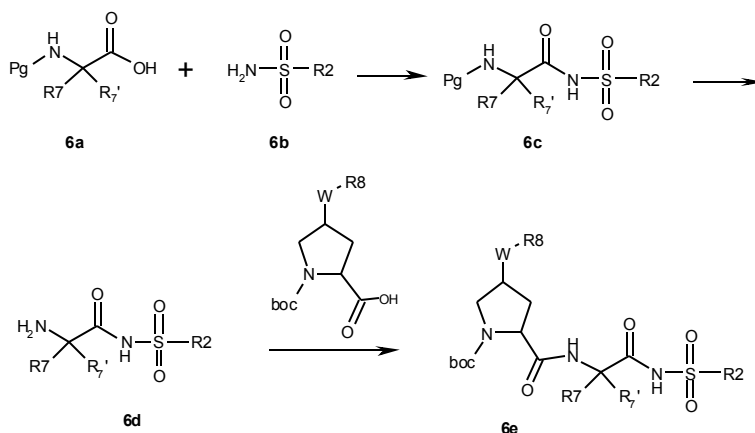


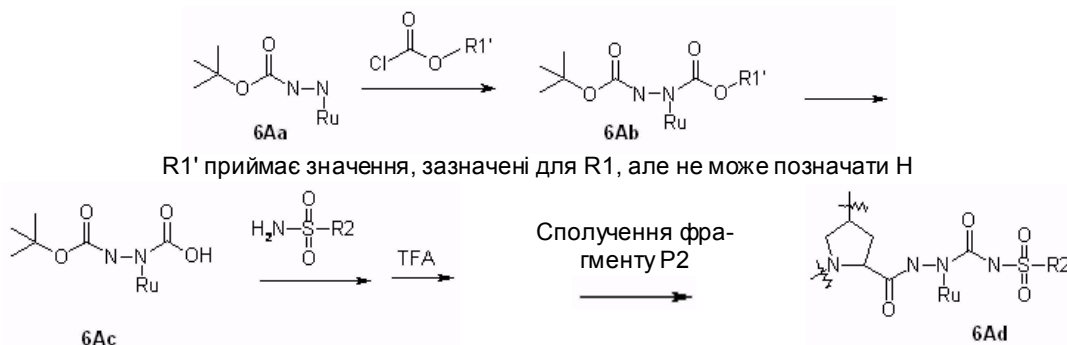
Схема 6

Сульфонамідна група може бути введена у відповідно захищену амінокислоту (6a) шляхом обробки амінокислоти за допомогою з'єднувального агента, наприклад, N,N'-карбонілдіімідазолу (CDI) або іншого йому подібного, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, з наступним здійсненням взаємодії з необхідним сульфонамідом (6b) у присутності сильної основи, такої як 1,8-дізабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU). Альтернативно, амінокислота може бути оброблена необхідним сульфонамідом (6b) у присутності основи, такої як діізопропілетиламін, з наступною обробкою з'єднувальним агентом, таким як PyBOP®, для здійснення введення сульфонамідної групи. Видалення амінозахисної групи стандартними способами та наступне зв'язування зі структурним блоком P2, отриманим як описано вище, із застосуванням стандартних методів утворення амідного зв'язку, такого як здійснення взаємодії з з'єднувальним агентом, таким як O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроний-гексафторфосфат (HATU), у розчиннику, такому як диметилформамід, у результаті дає Вос-захисну P2-P1 сполуку (6e). Альтернативно, сульфонамідна група може бути введена на більш пізній стадії синтезу, наприклад, на останній стадії. У цьому випадку амінокислоту зі зверненою схемою захисту, тобто така, що містить незахищену аміно-функціональність та захищену кислотну функціональність, зв'язують по кислотній функціональності

структурні блоки P2, використовуючи стандартні умови пептидного зв'язування, наприклад, описані вище. Видалення кислотної захисної групи, із застосуванням відповідних умов для зняття використаної захисної групи, та наступне зв'язування сульфонаміду як описане вище, у результаті дають сполуки 6e.

Структурні блоки P1 для одержання сполук загальної формули I, де А являє собою складний ефір або амід, можуть бути отримані за допомогою здійснення взаємодії амінокислоти (6a) з придатним аміном або спиртом, відповідно, у стандартних умовах утворення амиду або складного ефіру. Сполуки загальної формули I, де А являє собою CR⁴R⁴, можуть бути отримані шляхом зв'язування відповідного структурного блоку P1 із структурним блоком P2, як описано у [публікації Oscarsson et al Bioorg Med Chem 2003 11 (13) 2955-2963 та заявці на патент PCT/EP03/10595, поданої 23.09.2003], зміст яких включено у цьому описі за допомогою посилання.

Сполуки, що містять азапептидний залишок P1, тобто, де в загальній формулі I замісник Q являє собою Nru, можуть бути отримані за допомогою використання придатного азааміноацильного компонента P1 для зв'язування з фрагментом P2. Одержання азааміноацильних груп описано у [публікації M. D. Bailey et al. в J. Med. Chem., 47, (2004), 3788-3799], а приклад ілюструється Схемою 6A.



R1' приймає значення, зазначені для R1, але не може позначати H

Сполучення фрагменту P2

Схема 6А

Введення відповідного N-зв'язаного бічного ланцюга Ru до третбутилгідрозину, який випускається промислово, може бути виконано, наприклад, за допомогою реакції відбудовного амінування з придатним альдегідом або кетоном, як наведено на Схемі 19 нижче, що у результаті дає N-алкільований карбазат (6Aa). Конденсація 6Aa з необхідним хлорформіатом у присутності основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, у результаті дає 6Ab. Група R1' може бути потім необов'язково вилучена із застосуванням відповідних умов, що залежать від конкретного R1', таких як каталітичне гідрування для R1', яке являє собою бензил, що у результаті дає відповідні кислоти.

Наступна взаємодія отриманої кислоти з необхідним похідним сульфонаміду, як представлено Схемою 6, у результаті дає сульфонамідні блоковані структурні блоки. Альтернативно, взаємодія карбазата 6Aa з ізоціанатом, R3-N=C=O, у результаті дає структурні блоки для одержання сполук загальної формули I, де M являє собою NRu та A являє собою CONHR.

Складові P2 та P3 можуть бути з'єднані разом перед або після введення структурного блоку P1.

Синтез блокованих структурних блоків P3 та P3-P4

Структурні блоки R¹⁶-G-P3 та R¹⁶-G-P4-P3 можуть бути отримані, як у загальному вигляді представлено на Схемі 7.

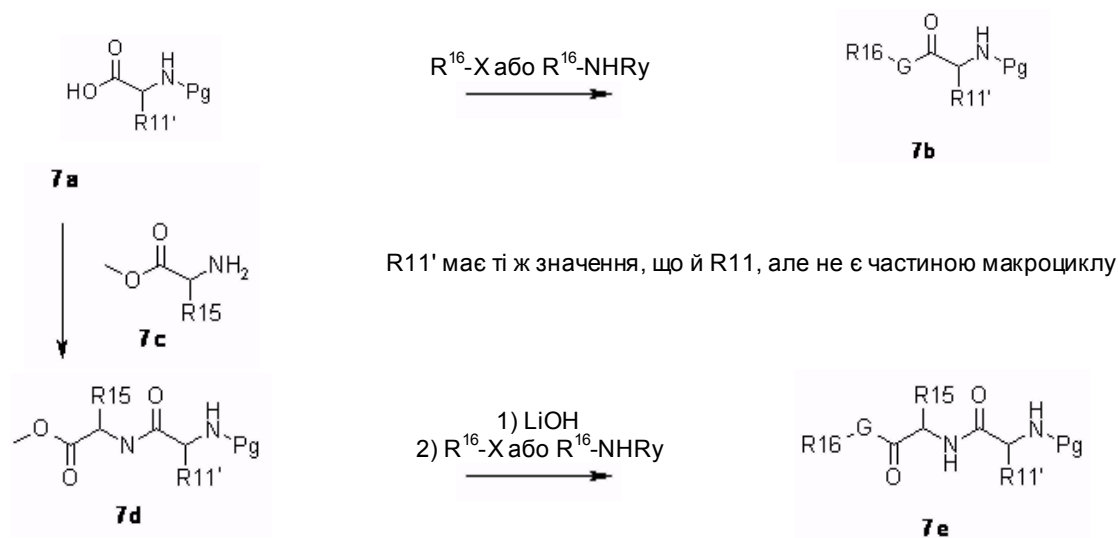


Схема 7

Придатна N-захищена амінокислота (7a) може бути пов'язана з блокуючою аміно групою (R¹⁶-NHRy) з використанням стандартних умов зв'язування, таких як застосування з'єднувальних агентів, таких як HATU, DCC, HOBT або та інших їм подібних, у присутності основи, такої як DIEA або DMAP, у розчиннику, такому як дихлорметан, хлороформ або диметилформамід або суміші зазначених розчинників, та використання умов, подібних до умов утворення складних ефірів, що у результаті дає амід, тобто G являє собою NHRy (7b). Альтернативно, взаємодія амінокислоти (7a) із сполукою загальної формули R¹⁶-X, де R¹⁶ приймає вищевказані значення та X являє собою кінцеву групу, таку як галогенід, у присутності осно-

ви, такої як карбонат цезію або оксид срібла(I), у результаті дає складні ефіри, тобто, G являє собою O (7b). З іншого боку, амінокислота (7a) може бути зв'язана з іншою, відповідно O-захищеною амінокислотою (7d) із застосуванням вищевказаних стандартних умов пептидного зв'язування, що у результаті дає (7e). Заміщення складноефірної групи придатною блокуючою групою (7b) у результаті дає фрагмент (7f), корисний для одержання сполук даного винаходу, де m та n дорівнюють 1.

Коли G являє собою N-Ry, блокований структурний блок P3 або P2 може також бути отриманий на твердому носії, як це ілюструється Схемою 8.

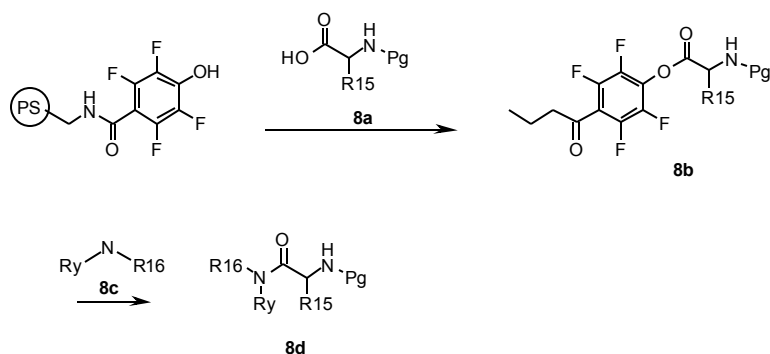


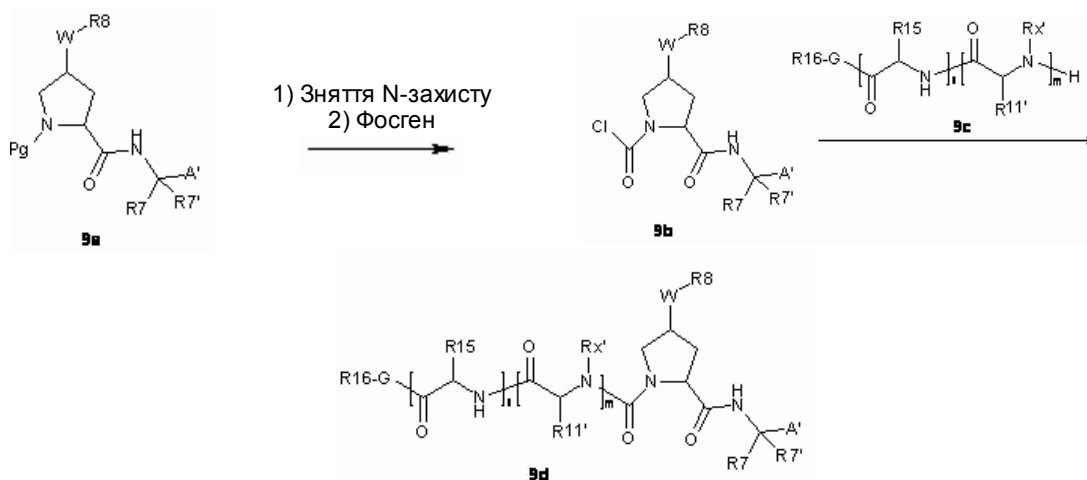
Схема 8

Відповідно N-захисена, наприклад, Вос-захисена, амінокислота (8a) може бути іммобілізована на твердому носії, прикладом якого тут є полімер PS-TFP Agronaut, шляхом здійснення взаємодії амінокислоти з необхідним твердим носієм у присутності реагенту зв'язування, такого як N,N'-диізопропілкарбодімід, та основи, такої як DMAP, у розчиннику, такому як дихлорметан та диметилформамід. Іммобілізована амінокислота може потім бути відщиплена від носія за допомогою придатної блокуючої групи (8c), що в такий спосіб у результаті дає фрагменти, корисні для одержання сполук даного винаходу, де m або n дорівнює 1. Необов'язково, аміно-захисна група може бути

вилучена після зв'язування відповідної амінокислоти із застосуванням стандартних методик, що, таким чином, забезпечує фрагменти, корисні для одержання сполук даного винаходу, де m та n дорівнюють 1.

Зв'язування блокуючої групи або блокованого структурного блоку з конструкцією P2-P1

Структурний блок R^{16} -G, R^{16} -G-P3 або R^{16} -G-P4-P3, зв'язаний через функціональність сечовини з конструкцією P2-P1, може бути введений, як представлено на Схемі 9, яка ілюструє спосіб для випадку, коли структурний кістяк P2 являє собою 5-членний цикл.



Rx' та $R11'$ мають ті ж значення, що відповідно Rx та $R11$, але не є частиною макроциклу. A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід, або $CR4R4'$

Схема 9

Хлоркарбаматна група може бути створена на циклічному аміні P2-P1 конструкції (9a) шляхом вилучення амінозахисної групи за допомогою стандартних методик, таких як кислотна обробка за допомогою, наприклад, TFA у дихлорметані або інших їм подібних, у випадку використання Вос-групи з наступною взаємодією вільного аміну з фосгеном у толуолі в присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію або триетиламін, у розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Наступна взаємодія електрофільного центра, що утворився, з аміногрупою, яка належить структурному блоку R^{16} -NH₂, R^{16} -NH-NH₂, R^{16} -G-P3 або R^{16} -G-P4-P3

(9c), у розчиннику, такому як дихлорметан, у присутності основи, такої як гідрокарбонат натрію, у результаті дає (9d). Сполуки загальної формули (I), де E являє собою C=S, S(=O) або S(=O)₂, можуть бути отримані за вищевказаною методикою, але із застосуванням реагентів, таких як тіокарбонілдімідазол, тіонілхлорид або сульфурілхлорид, відповідно замість фосгену.

Сполуки, що містять гідразинову групу, пов'язану з конфігураційною ланкою P2, тобто, де X являє собою -NRjNRj- у загальній формулі 1, або де ланки P3 та P4 відсутні та G являє собою NRjNRj, можуть бути отримані, як описано нижче.

Схема 10 демонструє введення похідного гідразини-

ну у 5-членний структурний блок P2.

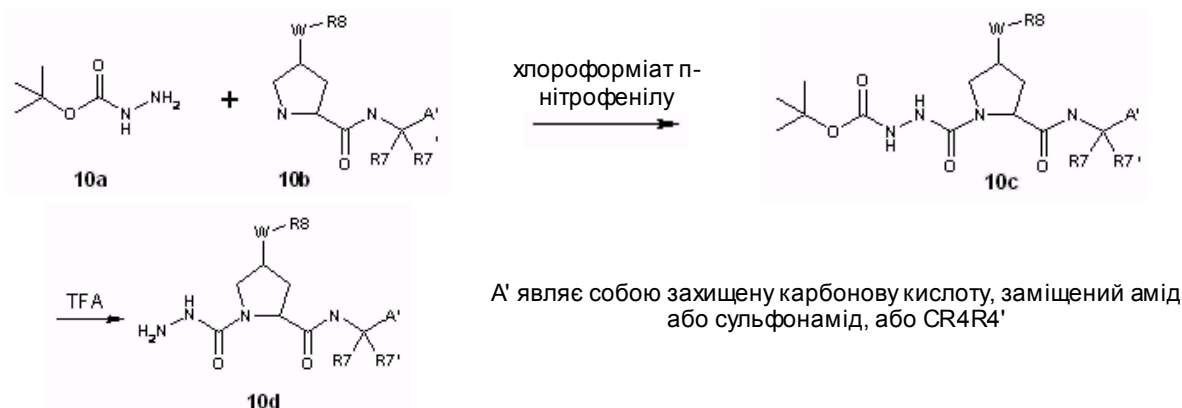
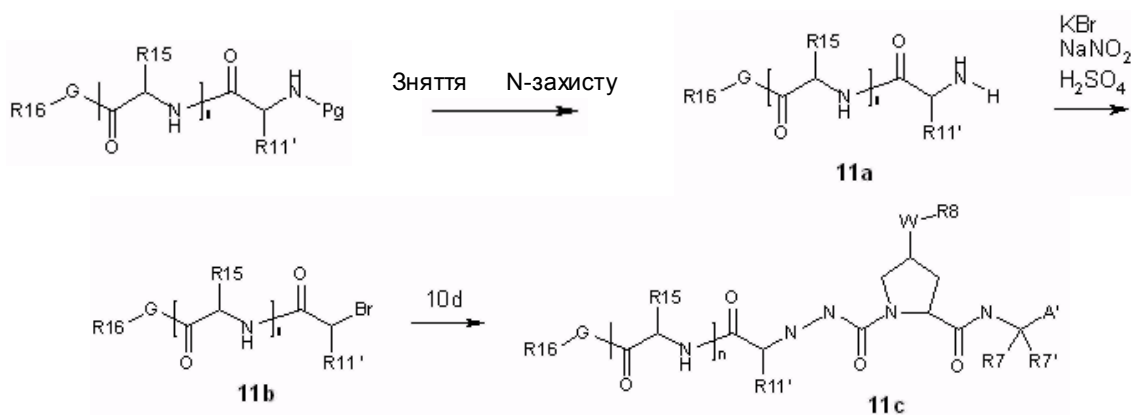


Схема 10

Взаємодія третбутилкарбазату (**10a**), необов'язково алкіл-заміщеного по одному або по обох азотах, з *p*-нітрофенілхлороформіатом у присутності основи, такої як гідроксид натрію, з наступним приєднанням структурного блоку P2 (**10b**) у результаті дає похідне сечовини **10c**. Фосгеновий метод, зображений на Схемі 9, альтернативно може бути використаний для забезпечення з'єднання фрагментів **10a** та **10b**. Необов'язкове вилучення Вос-групи за стандартними методиками, такими як кислотна обробка, наприклад, TFA у

придатному розчиннику, такому як дихлорметан, у результаті дає похідне, яке містить гідразин, (**10d**). Альтернативно, будь-яке придатне похідне гідразину, таке як морфолін-1-іламін, піперидин-1-іламін або інші їм подібні, може бути пов'язане з **9Ab** замість похідного третбутилкарбазату.

Отримана сполука може бути надалі розширена за допомогою приєднання структурного блоку P3 або P4-P3 до первинного аміну сполуки **9Ad**, наприклад, як показано на Схемі 11.



111' має те саме значення, що **R11**, але не є частиною макроциклу.
A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід, або CR₄R₄'
Схема 11

Обробка α-аміносполуки (**11a**) нітритом натрію, бромідом натрію та сірчаною кислотою [Yang et al. J. Org. Chem. (2001), 66, 7303-7312] у результаті дає відповідну α-бром-сполуку (**11b**), яка при взаємодії з описаним вище похідним (**10d**) дає похідне, що містить гідразин (**11c**).

Зв'язок між структурними блоками P2 та P3 може також бути утворений карбаматною групою, та загальна схема синтезу таких сполук представлена на Схемі 12, яка ілюструє спосіб для випадку, коли P2 являє собою похідне проліну.

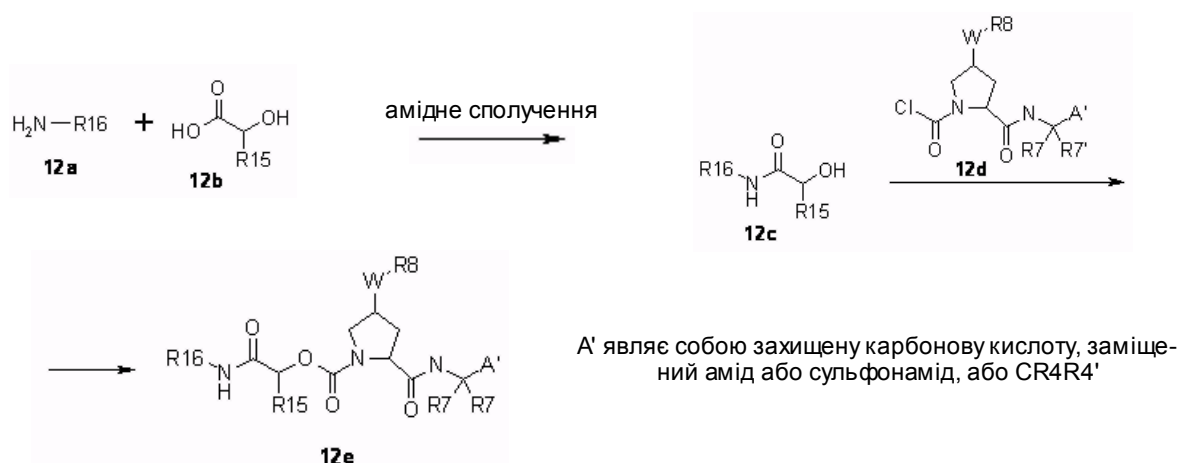
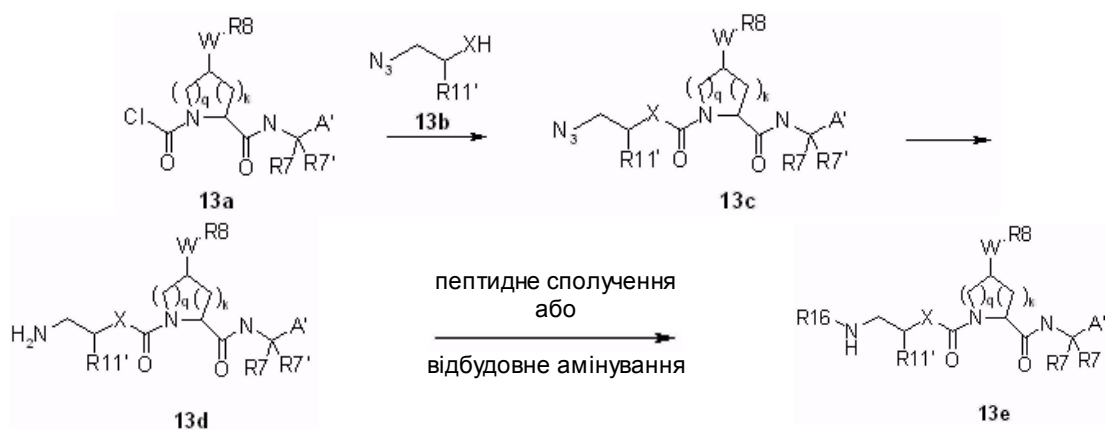


Схема 12

Необхідну, необов'язково захищену аміно-блокуючу групу (12a) зв'язують із гідроксикислотою (10b), використовуючи стандартні методи пептидного зв'язування, та згодом здійснюють взаємодію з електрофільним структурним блоком P2 (12d), описаним вище та необов'язково зняття захисту,

що дає конструкцію (12e).

Сполуки, які не містять карбокси-групи у ланці P3 можуть бути отримані, як ілюструється Схемою 13, що демонструє спосіб, стосовно сполуки формули I.



R11' має ті ж значення, що й R11, але не є частиною макроциклу

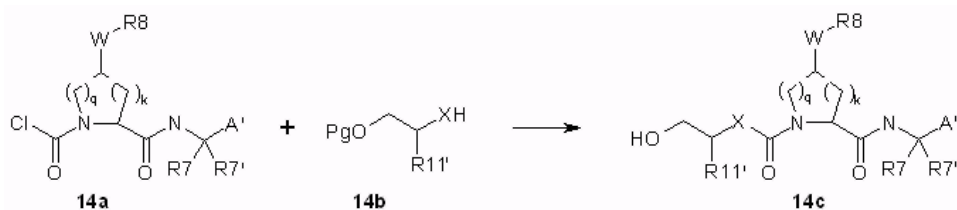
A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід, або CR4R4'

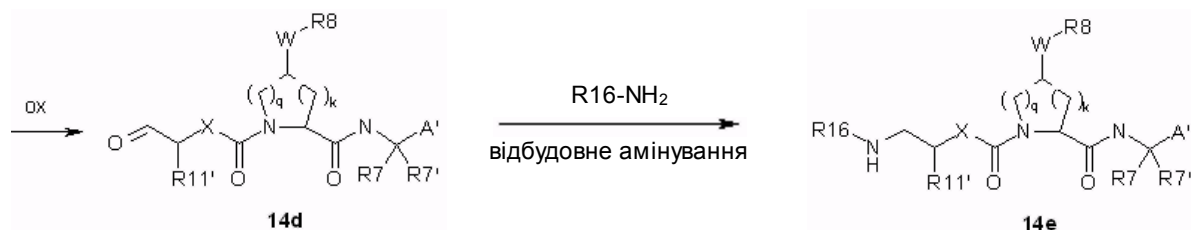
Схема 13

Похідне хлоркарбамоїлу (13a) може бути піддано взаємодії за реакцією заміщення з азидним похідним (13b), який отримано відомим з літератури способом, у присутності основи, такої як гідроксид натрію, що у результаті дає (13c). X має значення, зазначені для загальної формули (I). Відновлення азидної функціональності, наприклад, за допомогою полімер-зв'язаного трифенілфосфіну, у розчиннику, такому як метанол, або будь-

яким іншим придатним для відновлення способом, у результаті дає проміжну сполуку (13d), яку надалі може бути піддано взаємодії з кислотою в умовах пептидного зв'язування або з аміном за реакцією відбудовного амінування, що приводить до утворення амідів та вторинних амінів, відповідно.

Схема 14 представляє альтернативний спосіб для сполук, які не містять карбокси-групу в ланці P3.





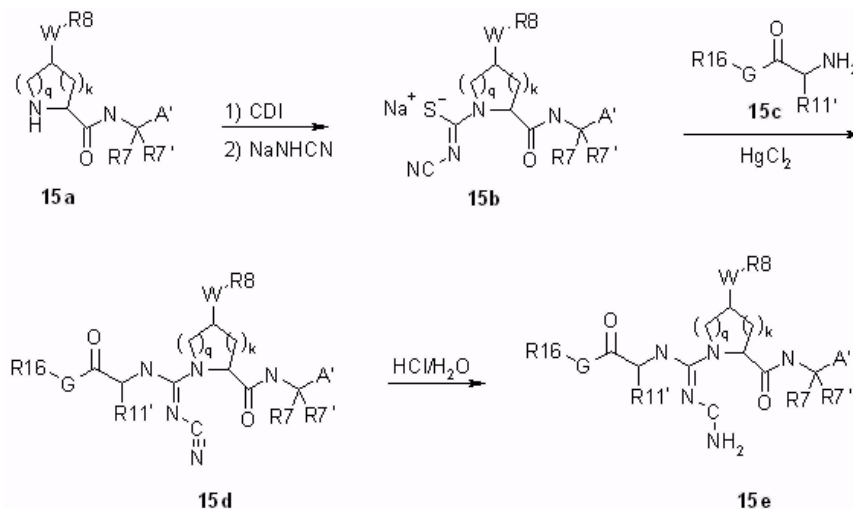
R11' має ті ж значення, що й R11, але не є частиною макроциклу
A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід, або CR4R4'
Схема 14

Замість застосування похідного азиду (13b) згідно зі Схемою 13 відповідне необов'язково захищене гідрокси- похідне (14b) може бути використане для реакції заміщення із хлоркарбаматом (14a) та, таким чином, введення первинного спирту. Потім, після необов'язкового зняття захисту, спирт (14c) може бути окислений за допомогою придатного окислювального агента, такого як, наприклад, періодинан Dess-Martin'a, для одержання відповідного альдегіду. Взаємодія альдегіду з необхідним аміном згідно реакції відбудовного амінування з використанням реагенту, такого як, наприклад, пов'язаний з полістиролом ціаноборгидрид, у розчиннику, такому як ТГФ, у результаті дає аміно-похідне (14e).

Альтернативно, спирт (14c) може бути підданий взаємодії з придатним ацилюючим або алкілюючим агентом у відповідних умовах, що у результаті дає складноефірні та прості ефірні сполуки, відповідно, тобто, G являє собою O у загальній формулі (I).

Наступна взаємодія спирту, що утворився, з придатним ацилюючим або алкілюючим агентом, із застосуванням відповідних умов, дає складноефірні та прості ефірні сполуки, відповідно, тобто, G являє собою O у загальній формулі (I).

Альтернативно, зв'язок між структурними блоками P2 та P3 може бути утворено гуанідиною групою, загальний спосіб для таких сполук представлений Схемою 15.



R11' має ті ж значення, що й R11, але не є частиною макроциклу
A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід, або CR4R4'
Схема 15

Обробка структурного блоку P2 (15a) тіокарбонілдімідазолом або іншим йому подібним у розчиннику, такому як диметилформамід, з наступною конденсацією із ціанамідом натрію у розчиннику, такому як етанол, у результаті дає тіолатну проміжну сполуку (15b). Взаємодія проміжної сполуки (15b) з необхідним структурним блоком, який у цьому описі представлено блокуванням структурним блоком P3 (12c), у результаті дає похідне ціаногуанидину (15d). Інші структурні блоки, R¹⁶-G або R¹⁶-G-P4-P3, можуть, альтернативно, бути пов'язані із проміжною сполукою (15b). Гідроліз ціаногрупи за допомогою обробки (15d) розведеною хлористоводневою кислотою у результаті дає

похідне гуанілмочевини (15e).

Коли R7, R7' та A' містять функціональні групи, ці групи зручно захищати способами, відомими фахівцям у даній галузі, дивися, наприклад, вищезгадані Bodanzky або Greene.

Одержання макроциклічних сполук

Сполуки даного винаходу, де алкіленовий ланцюг простирається від R⁷/R^{7'}-циклоалкілу до R^x або R¹¹, утворюючи у такий спосіб макроцикл, можуть бути отримані, як описано нижче. Придатні структурні блоки P1, P2 та P3, або попередники зазначених блоків, з'єднують разом, використовуючи вищевказані прийоми, з наступним здійсненням реакції замикання циклу (макроциклізації).

Замісник $W-R^8$ до структурного блоку P2 може бути включений за допомогою реакції Mitsunobu, як описано вище, до або після формування макроциклу, або необхідні структурні блоки можуть бути зв'язані разом шляхом використання відповідно заміщеного P2-структурного блоку. Для макроциклічних структур, що простягаються від R^7/R^7 циклоалкіла до R^{11} , P3 амінокислоти, що містять від-

повідний бічний ланцюг, можуть бути отримані, як описано у [Міжнародній публікації WO00/59929].

Типовий спосіб одержання макроциклічних сполук представлено на Схемі 18, що ілюструє спосіб, який застосовують до сполуки, що має 5-членний структурний кістяк P2 та спіроциклопропільну групу у складовій P1, де макроцикл простирається від бічного ланцюга P3.

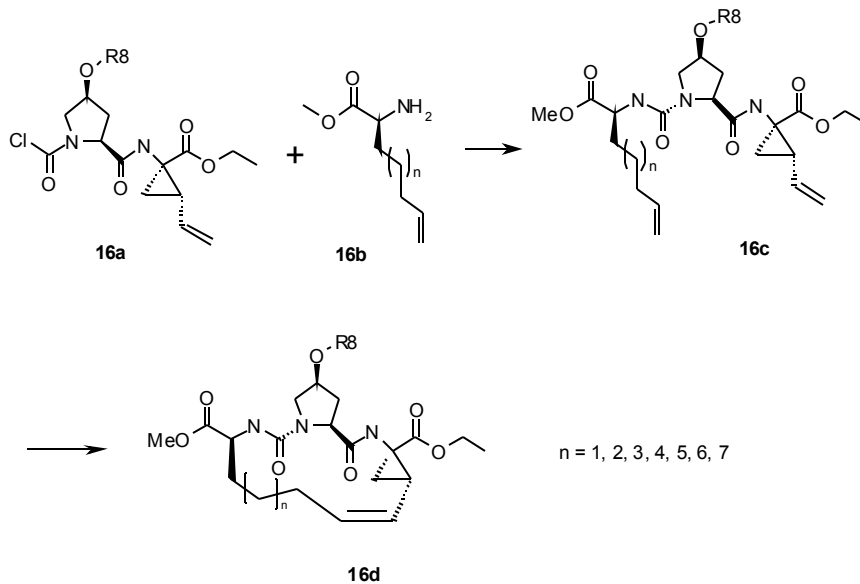
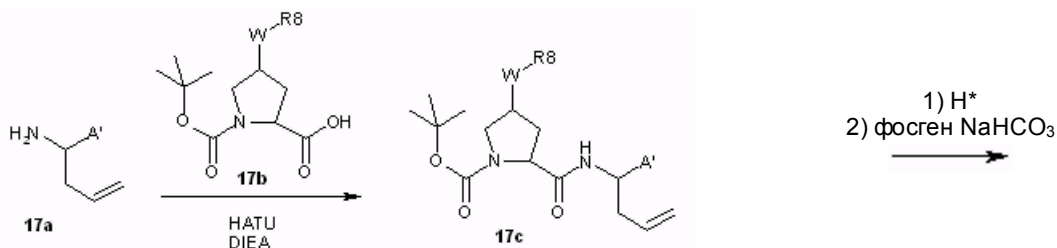


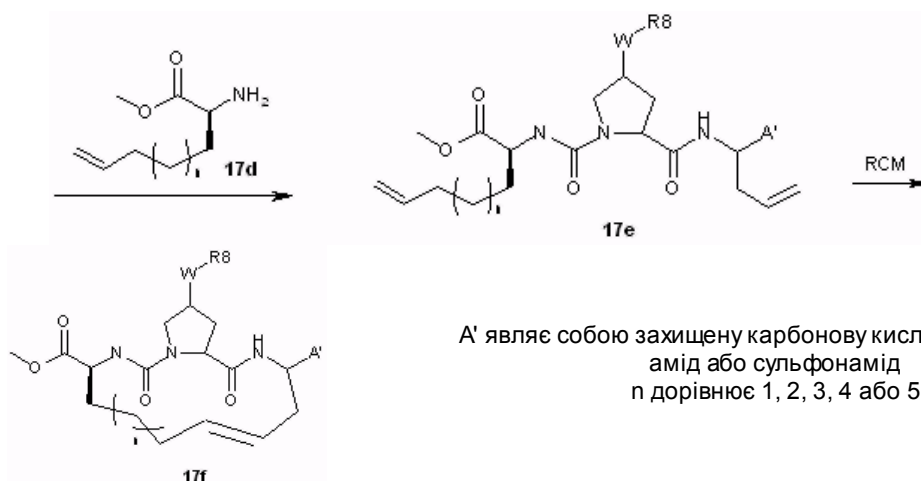
Схема 16

Зв'язування похідного проліну (16a) та амінокислоти з відповідно захищеною кислотною групою, (16b), із застосуванням, наприклад, фосгенових умов, описаних вище, у результаті дає (16c). Формування макроциклу може бути потім виконане за допомогою реакції олефінового обміну із застосуванням каталізатора на основі Ru, такого як каталізатор, описаний у [публікації Miller, S. J., Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 118, (1996), 9606-9614, Kingsbury, J. S., Harrity, J. P. A., Bonitatebus, P. J., Hoveyda, A. H., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 791-799 та Huang et al., J. Am. Chem. Soc. 121, (1999), 2674-2678]. Також очевидно, що для цієї взаємодії можуть бути використані каталізатори, що містять інші перехідні метали, такі як Mo. Необов'язково, подвійний зв'язок відновлюють та/або складний етиловий ефір гідролізують за допомогою стандартних методик гідратування та/або гідролізу, відповідно, добре ві-

домим з рівня техніки. Альтернативно, складний метиловий ефір селективно може бути підданий гідролізу з наступним зв'язуванням структурного блоку R^{16} -G-P4 в стандартних умовах пептидного зв'язування. Стадія макроциклізації, представлена Схемою 16, може також бути застосована до відповідних карбоциклічних аналогів, описаних вище. Коли сполучна група містить атом азоту, замикання циклу може бути виконано відбудовним амінуванням, як описано у [публікації WO00/59929].

Макроциклічні сполуки без циклопропільної складової на ділянці P1, тобто, де макроциклічне кільце простирається безпосередньо від основного пептидного ланцюга, перебуваючи при вуглеці, суміжному з R^7 , можуть бути отримані із застосуванням описаних тут способів. Приклад, де похідне проліну використовують у якості циклічного структурного кістяка P2, представлений Схемою 17.





A' являє собою захищену карбонову кислоту, заміщений амід або сульфонамід
n дорівнює 1, 2, 3, 4 або 5

Схема 17

Зв'язування відповідного похідного алілгліцину (17a), з кислотною функціональністю структурного блоку P2 (17b), із застосуванням стандартних умов пептидного зв'язування, у результаті дає амідне похідне (17c). Вилучення ВОС захисної групи шляхом кислотної обробки, з наступним одержанням хлоркарбамату при обробці фосгеном у присутності гідрокарбонату натрію та подальше здійснення взаємодії з олефін-заміщеною амінокислотою (17d) у результаті дає сполуку сечовини (17e). Надалі здійснюють реакцію обміну із замиканням циклу, використовуючи, наприклад, каталізатор Hoveyda-Grubbs'a, що у результаті дає макроциклічну сполуку (17f).

Незважаючи на те, що Схема 17 зображує си-

нтетичну послідовність із застосуванням структурного блоку P2, де замісник R8 з'єднаний зі структурним кістяком, мабуть, що може бути використаний незаміщений структурний кістяк P2, та група R8 може бути введена на будь-якій зручній стадії синтезу із застосуванням кожного з описаних тут способів.

Структурні блоки, які використовуються для одержання сполук, де макроцикл простирається від азоту у містку між фрагментами P2 та P3, тобто, X являє собою NR_x у загальній формулі I, або для одержання сполук, де фрагменти P3 та P4 відсутні, тобто, m та n дорівнюють 0 та G являє собою NR_j у загальній формулі I, звичайно можуть бути отримані, як представлено на Схемі 18B.

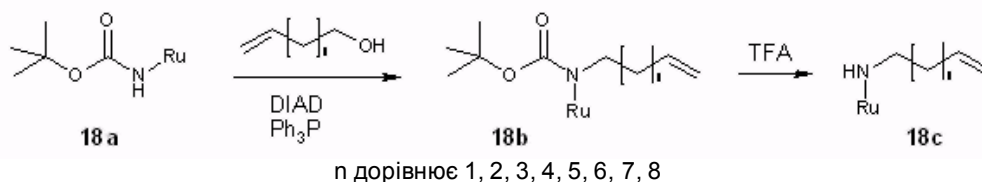


Схема 18

Карбамат 18a, що є комерційно доступним, або легко може бути отриманий, наприклад, за допомогою взаємодії необхідного алкіламіну з дитретбутилди-карбонатом, може бути підданий взаємодії з відповідним α-ненасиченим спиртом в умовах за Mitsunobu, що у результаті дає алкільований карбамат (18b). Кислотний вплив на 18b, як наприклад, обробка трифтороцтовою кислотою у розчиннику, такому як дихлорметан, у результаті дає вільний амін (18c), який може бути пов'язаний

з фрагментом P2 із застосуванням кожної з вищевказаних схем.

Макроциклічні структури, що містять гідразинову групу, тобто, де X являє собою NR_jNR_j або m та n дорівнюють 0, та G являє собою NR_jNR_j, у загальній формулі I, можуть бути отримані шляхом приєднання відповідно N-алкільованого похідного карбазату до фрагменту P2. Алкільовані похідні карбазату можуть бути отримані, наприклад, як представлено Схемою 19.

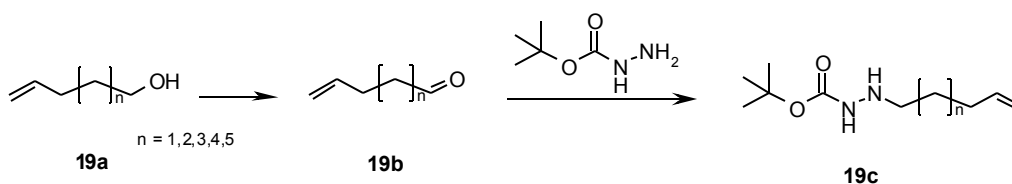


Схема 19

Окислювання відповідного спирту (19a), яке здійснюється за допомогою придатного для окислювання способу, як наприклад, за допомогою N-метилморфоліноксиду та тетрапропіламмонийперрутенату, у розчиннику, такому як дихлорметан, у результаті дає альдегід (19b). Відбудовне алкілювання третбутилкарбазату за допомогою вищезгаданого альдегіду у результаті дає необхідний N-алкільований структурний блок (19c). Альтернативно, будь-яке необхідне похідне гідрозину, таке як морфолін-1-іламін, піперидин-1-іламін або інший

їм подібний, може бути використане замість третбутилкарбазату для взаємодії з альдегідом 19b.

Схема 20 ілюструє синтетичні послідовності для структурних блоків, придатних для одержання сполук, де "крайній" азот гідрозинової групи є алкілюванням, або за допомогою α -ненасиченого алкільного ланцюга, придатного для наступного формування макроциклу, або за допомогою іншої придатної алкільної групи.

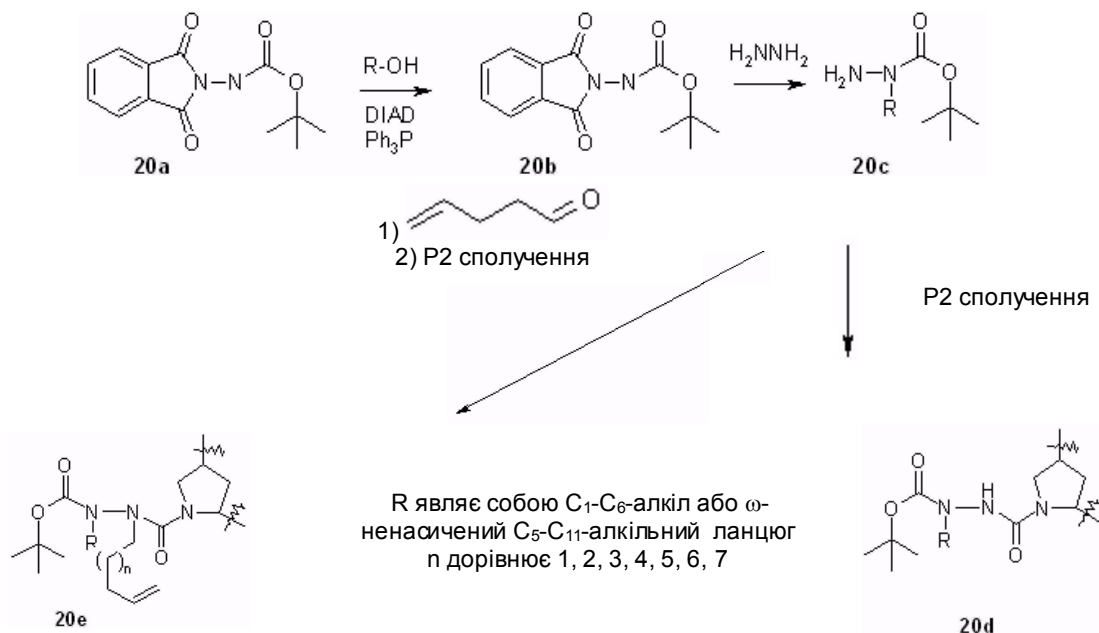
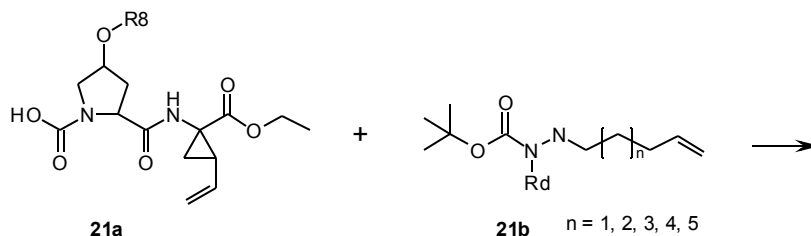


Схема 20

Взаємодія відповідно захищеного похідного гідрозину, наприклад, третбутилового ефіру (1,3-діоксо-1,3-дигідроізонідол-2-іл) карбамінової кислоти (20a), який легко може бути отриманий кваліфікованим фахівцем у даній галузі, з необхідним спиртом R-OH, в умовах за Mitsunobu у результаті дає N-алкільовану сполуку гідрозина (20b). Вилучення фталімідогрупи, яке здійснюється за допомогою обробки гідрозином або похідним гідрозину, таким як гідрозингідрат або гідрозинацетат, у результаті дає карбазат (20c). Вищезгаданий первинний амін може бути потім або пов'язаний з

будь-яким необхідним фрагментом P2 із застосуванням кожного з вищевказаних способів, що у результаті дає похідне сечовини (20d), або, альтернативно, може бути додатково алкілюванням із застосуванням, наприклад, способу відбудовного амінування, який представлено Схемою 19, з наступним зв'язуванням з фрагментом P2, як описано раніше, що у результаті дає сполуку 20e.

Схема 21 являє собою характерний приклад зв'язування структурного блоку P3, що містить гідразин, із циклопентановим структурним кістяком, з наступною макроциклізацією.



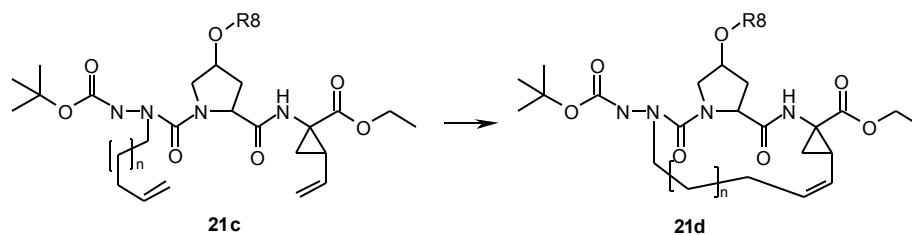


Схема 21

Зв'язування похідного карбазату (21b) зі структурним блоком P2-P1 (21a) із застосуванням стандартних умов пептидного зв'язування ур дає проміжну сполуку (21c). Замикання циклу (21 c) за допомогою реакції олефінового обміну, яка представлена Схемою 18, у результаті дає макроциклічну сполуку (21d).

Термін "N-захисна група" або "N-захиснений", який використано у цьому описі, являє собою групи, призначені для захисту N-кінців амінокислоти або пептиду, або для захисту аміногрупи від небажаних взаємодій у ході синтезу. Звичайно вживані N-захисні групи описані у [публікації Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis" (John Wiley & Sons, New York, 1981)], включеному до цього опису за допомогою посилання. N-захисні групи включають ацильні групи, такі як формил, ацетил, пропионіл, пивалоіл, третбутилацетил, 2-хлорацетил, 2-бромацетил, трифторацетил, трихлорацетил, фталил, о-нітрофеноксиацетил, α -хлорбутирил, бензоіл, 4-хлорбензоіл, 4-бромбензоіл, 4-нітробензоіл тощо; сульфонільні групи, такі як бензолсульфоніл, п-толуолсульфоніл тощо, карбамат-утворюючі групи, такі як бензілоксикарбоніл, п-хлорбензілоксикарбоніл, п-метоксибензілоксикарбоніл, п-нітробензілоксикарбоніл, 2-нітробензілоксикарбоніл, п-бромбензілоксикарбоніл, 3,4-диметоксибензілоксикарбоніл, 4-метоксибензілоксикарбоніл, 2-нітро-4,5-диметоксибензілоксикарбоніл, 3,4,5-триметоксибензілоксикарбоніл, 1-(п-бифенілил)-1-метилутоксикарбоніл, α,α -диметил-3,5-диметоксибензілоксикарбоніл, бензгидрілоксикарбоніл, третбутоксикарбоніл, діізопропілметоксикарбоніл, ізопропілоксикарбоніл, утоксикарбоніл, метоксикарбоніл, аллілоксикарбоніл, 2,2,2-трихлорутоксикарбоніл, феноксикарбоніл, 4-нітрофеноксикарбоніл, флуореніл-9-метоксикарбоніл, циклопентілоксикарбоніл, адамантілоксикарбоніл, циклогексілоксикарбоніл, фенілтіокарбоніл тощо; алкільні групи, такі як бензил, трифенілметил, бензілоксиметил тощо; та силільні групи, такі як триметилсиліл тощо. Кращі N-захисні групи включають формил, ацетил, бензоіл, пивалоіл, третбутилацетил, фенілсульфоніл, бензил, третбутоксикарбоніл (BOC) та бензілоксикарбоніл (Cbz).

Термін «гідрокси-захисна група», який використано у цьому описі, являє собою замісник, що захищає гідроксильні групи від небажаних взаємодій у ході синтезу, такі як O-захисні групи, описані у [публікації Greene, "Protective Groups In Organic Synthesis," (John Wiley & Sons, New York (1981))]. Гідрокси-захисні групи включають заміщені прості

метилів ефіри, наприклад, метоксиметил, бензілоксиметил, 2-метоксиетоксиметил, 2-(триметилсиліл)етоксиметил, третбутил та інші прості ефіри нижчих алкілів, таких як ізопропіл, етил та, особливо, метил, бензил- та трифенілметил; прості тетрагідропіранілові ефіри; заміщені прості етилові ефіри, наприклад, 2,2,2-трихлоретил; прості силільні ефіри, наприклад, триметилсиліл, третбутилдиметилсиліл та третбутилдифенілсиліл; та складні ефіри, отримані при взаємодії гідроксильної групи з карбоною кислотою, наприклад, ацетат, пропіонат, бензоат тощо.

В умовах терапії, обумовлених флавівірусом, таким як HCV, сполуки формули I звичайно вводять у кількості, що дозволяє досягти рівня в плазмі близько 100-5000нМ, наприклад, 300-2000нМ. Це відповідає дозуванню, залежно від біологічної доступності складу, від 0,01 до 10мг/кг/день, переважно від 0,1 до 2мг/кг/день. Типове дозування для дорослої людини стандартних розмірів становить приблизно від 0,05 до 5г у день, переважно від 0,1 до 2г, наприклад, 500-750мг, від одної до чотирьох стандартних доз на день. Як й для всіх фармацевтичних засобів, дозування залежать від розмірів пацієнта та стану обміну речовин пацієнта, а також рівня інфекції, та повинно бути скоректованим відповідно до наявних обставин.

Згідно з корисним практичним приписанням антивірусотерапії, сполуки формули I звичайно вводять разом з іншими HCV-терапевтичними засобами, щоб уникнути генерації мутантів, що «вислизнули» від ліків. Приклади таких додаткових HCV-антивірусотерапій включають рибавирин, інтерферони, включаючи пегільовані інтерферони. Крім того, ряд нуклеозидних аналогів та інгібіторів протеази перебувають в стадії клінічної або доклінічної розробки та може бути придатний для спільного введення із сполуками даного винаходу.

Відповідно до іншого аспекту, винахід представляє композицію, що містить сполуки формули I та, щонайменше, один додатковий HCV-антивірусний засіб у стандартній лікарській формі, такої, як наведені нижче лікарські форми, але, переважно, у вигляді таблетки для перорального введення або капсули, або рідкої суспензії або розчину для перорального введення або ін'єкції. Подальший аспект винаходу стосується способу лікування або профілактики флавівірусної інфекції, такий як HCV, що включає послідовне або одночасне введення сполуки формули I та, щонайменше, одного додаткового HCV-антивірусного засобу. Близький аспект винаходу стосується індивідуального пакета для пацієнта, що включає першу фармацевтичну композицію, переважно в

стандартній лікарській формі, із сполуки формули I, та другу фармацевтичну композицію, як правило, також у стандартній лікарській формі, та звичайно в окремому контейнері усередині індивідуального пакета для пацієнта, із другого HCV-антивірусного засобу. Доцільно також постачати індивідуальний пакет для пацієнта інструкціями з одночасного або послідовного прийому відповідних фармацевтичних композицій, які надруковані на упаковці або вкладаються усередину контейнера, або друкуються на внутрішній упаковці.

Багато HCV-пацієнтів є со-інфікованими іншими інфекційними хворобами або мають схильність до суперінфекції. Отже, подальший аспект винаходу стосується комбінованої терапії, що включає сполуки даного винаходу, які спільно сформовані в ту саму лікарську форму або спільно упаковані з, щонайменше, одним додатковим антибактеріальним фармацевтичним засобом. Сполуки даного винаходу та, щонайменше, один додатковий антибактеріальний засіб вводять одночасно або послідовно, як правило, у дозах, що відповідають монотерапевтичній дозі розглянутого засобу. Однак, деякі антибактеріальні засоби можуть мати синергічну дію, що дозволяє вводити один або обидва активних інгредієнта в більш низькій дозі, у порівнянні з дозами, що відповідає монотерапії. Наприклад, у випадку ліків, схильних до швидкого метаболізму за Cyp3A4, які вводять дозами разом з інгібітором ВІЛ-протеази ритонавір можлива схема лікування із застосуванням менших доз.

Типові соінфекції або суперінфекції, що супроводжують HCV, включають вірус гепатиту В або ВІЛ. Отже, сполуки даного винаходу доцільно вводити спільно (у тій же самій стандартній лікарській формі, спільно впакованій, або окремо запропонованій лікарській формі) з, щонайменше, одним ВІЛ-антивірусним засобом та/або, щонайменше, одним HBV-антивірусним засобом.

Характерні приклади ВІЛ-антивірусних засобів включають NRTI, такі як аловудин (FLT), зидовудин (AZT, ZDV), ставудин (d4T, Zerit), залцитабін (dd), диданозин (ddl, Videx), абакавір, (ABC, Ziagen), ламівудин (3TC, EpiVir), умтрицитабін (FTC, Emtriva), рацевір (рацемічний FTC), адефовір (ADV), унтакавір (BMS 200475), аловудин (FLT), тенофовірдиспроксилфумарат (TNF, Viread), амдоксавір (DAPD), D-d4FC (DPC-817), -dOTC (Shire SPD754), улвудитабін (Achlorion ACH-126443), BCH10681 (Shire) SPD-756, рацевір, D-FDOC, GS7340, INK-20 (простий тіоефірний фосфоліпід AZT, Kucera), 2'3'-дидеокси-3'-фторгуанозин (FLG) та відповідні проліки, такі як MIV-210, реверсет (RVT, D-D4FC, Pharmasset DPC-817).

Характерні приклади NNRTI включають делавердин (Rescriptor), уфавіренз (DMP-266, Sustiva), невірапін (BIRG-587, Viramune), (+) каланолід А та В (Advanced Life Sciences), каправірін (AG1549f S-1153; Pfizer), GW-695634 (GW-8248; GSK), MIV-150 (Medivir), MV026048 (R-1495; Medivir AB/Roche), NV-05 2 2 (Idenix Pharm.), R-278474 (Johnson & Johnson), RS-1588 (Idenix Pharm.), TMC-120/125 (Johnson & Johnson), TMC-125 (R-165335; Johnson

& Johnson), UC-781 (Biosyn Inc.) та YM215389 (Yamanoushi).

Характерні приклади інгібіторів ВІЛ-протеази включають PA-457 (Panacos), KPC-2 (Kucera Pharm.), 5 HGTV-43 (Enzo Biochem), ампренавір (VX-478, Agenerase), атазанавір (Reyataz), індинавірсульфат (MK-639, Crivian), Lexiva (фозампренавіркальцій, GW-433908 або 908, VX-175), ритонавір (Norvir), лопінавір + ритонавір (ABT-378, Kaletra), типранавір, нелфінавірмезилат (Viracept), сахінавір (Invirase, Fortovase), AG1776 (JE-2147, KNI-764; Nippon Mining Holdings), AG-1859 (Pfizer), DPC-681/684 (BMS), GS224338; Gilead Sciences), KNI-272 (Nippon Mining Holdings), Nar-DG-35 (Narhex), P(PL)-100 (P-1946; Procyon Biopharma), P-1946 (Procyon Biopharma), R-944 (Hoffmann-La Roche), RO-0334649 (Hoffmann-La Roche), TMC-114 (Johnson & Johnson), VX-385 (GW640385; GSK/Vertex), VX-478(Vertex/GSK).

Інші ВІЛ-антивірусні засоби включають інгібітори входу, включаючи фузійні інгібітори, інгібітори CD4-рецептора, інгібітори CCR5-сорецептора та інгібітори CXCR4-сорецептора, або фармацевтично прийнятну сіль або проліки. Прикладами інгібіторів входу є AMD-070 (AMD11070; AnorMed), BlockAide/CR (ADVENTRX Pharm.), BMS 806 (BMS-378806; BMS), унфурвірид (T-20, R698, Fuzeon), KRH1636 (Kureha Pharmaceuticals), ONO-4128 (GW-873140, AK-602, E-913; ONO Pharmaceuticals), Pro-140 (Progenics Pharm.), PRO542 (Progenics Pharm.), SCH-D (SCH-417690; Schering-Plough), T-1249 (R724; Roche/Trimeris), TAK-220 (Takeda Chem. Ind.), TNX-355 (Tanox) та UK-427.857 (Pfizer). Прикладами інгібіторів інтегрази є L-870810 (Merck & Co.), c-2507 (Merck & Co.) та S(RSC)-1838 (shionogi/GSK).

Приклади HBV-антивірусних засобів включають адефовірдіпівоксил (Hepsera) та, особливо, ламівудин та 2'3'-дидеокси-3'-фторгуанозин (FLG) та відповідні проліки, такі як MIV-210, 5'-О-валіл-L-лакільові проліки FLG. Ці останні HBV-антивірусні засоби особливо придатні, оскільки є також активними проти ВІЛ.

Незважаючи на те, що активний агент може бути введений окремо, переважно, щоб зазначений агент входив у фармацевтичний склад. Такий склад включає вищевказаний активний агент разом з одним або більшою кількістю прийнятних носіїв або наповнювачів та необов'язково інших терапевтичних інгредієнтів. Носій (носії) повинен бути прийнятним, у тому розумінні, що повинен бути сумісним з іншими інгредієнтами складу та не робити шкідливого впливу на реципієнта.

Склади включають склади, придатні для ректального, назального, місцевого (включаючи трансбуккальне та сублінгвальне), вагінального або парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньовенне, внутрішньовенне та внутрішкірне) введення, але кращим формулюванням є склад для перорального введення. Доцільно, щоб склади були представлені в стандартній лікарській формі, наприклад, у вигляді таблеток та капсул уповільненого вивільнення, які можуть бути отримані добре відомими з фармацевтики способами.

Такі способи включають стадію об'єднання вищевказаного активного агента з носієм. У загальному випадку, склади одержують шляхом рівномірного та однорідного об'єднання активного агента з рідкими носіями або тонко здрібненими твердими носіями, або з тими та іншими, та потім, при необхідності, формованням продукту. Винахід охоплює способи одержання фармацевтичної композиції, що включають одержання кон'югованого або асоційованого з фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем сполуки формули I або фармацевтично прийнятної солі зазначеної сполуки. Якщо промислове виробництво фармацевтичних складів включає однорідне змішування фармацевтичних наповнювачів та активного інгредієнта в сольовій формі, то часто краще використовувати наповнювачі, що не є основними за характером, тобто, або кислотні, або нейтральні. Склади для перорального введення даного винаходу можуть бути представлені у вигляді дискретних стандартних одиниць, таких як капсули, крохмальні облатки або таблетки, кожна з яких містить заздалегідь розраховану кількість активного агента; у вигляді порошку або гранул; у вигляді розчину або суспензії активного агента у водній рідині або неводній рідині; або у вигляді рідкої емульсії типу олії-у-воді, або рідкої емульсії типу вода в маслі, та у вигляді болюсов та тощо.

Що стосується композицій для перорального введення (наприклад, таблеток та капсул), термін «придатний носій» включає розріджувачі, такі, як загальноприйнятні наповнювачі, наприклад, засоби, що зв'язують, наприклад сироп, камедь акації, желатин, сорбіт, трагакантова камедь, полівінілпірролідон (Povidone), метилцелюлоза, етилцелюлоза, натрійкарбоксиметилцелюлоза, гідроксипропілметил-целюлоза, сахароза та крохмаль; наповнювачі та носії, наприклад, кукурудзяний крохмаль, желатин, лактоза, сахароза, мікрокристалічна целюлоза, каолін, манніт, дикальційфосфат, хлорид натрію та альгінова кислота; та речовини, що змащують, такі як стеарат магнію, стеарат натрію та інші стеарати металів, стеаринова кислота, глицеролстеарат, силіконова рідина, тальк, воски, масла та колоїдний діоксид кремнію. Також можуть бути використані коригенти, такі як м'яте масло, вінтергрєневе масло, вишневий ароматизатор або інші їм подібні. Може бути також бажано включення барвника для одержання лікарської форми, яку легко розпізнати. Таблетки також можуть бути покриті оболонкою із застосуванням добре відомих з рівня техніки способів.

Таблетки можуть бути отримані за допомогою пресування або формування, необов'язково з одним або більшою кількістю допоміжних інгредієнтів. Пресовані таблетки можуть бути отримані пресуванням на придатній машині активного агента у вільнотекучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково в суміші зі зв'язувальною речовиною, речовиною, що змащує, інертним розріджувачем, консервантом, поверхнево-активним або диспергуючим засобом. Формовані таблетки можуть бути отримані шляхом формовання на придатній машині суміші з порошкоподібною сполукою,

змоченого інертним рідким розріджувачем. Таблетки необов'язково можуть бути покриті оболонкою або мати насічки, та можуть бути формульовані таким чином, щоб забезпечувати повільне або контрольоване вповільнене вивільнення активного агента.

Інші склади, що підходять для перорального введення включають льодяники, що містять активний агент в ароматизованій основі, звичайно сахарозі та камеді акації або трагаканті; пастилки, що містять активний агент в інертній основі, такий як желатин та гліцерин, або сахароза та камедь акації; та рідини для полоскання рота, що включають активний агент у придатному рідкому носії.

Сполуки формули I можуть утворювати солі, які становлять додатковий аспект винаходу. Відповідні фармацевтично прийнятні солі сполук формули I включають солі органічних кислот, особливо, карбонових кислот, що включають, але не в порядку обмеження об'єму винаходу, ацетат, трифторацетат, лактат, глюконат, цитрат, тарtrat, малеат, малат, пантотенат, ізотіонат, адипат, альгінат, аспартат, бензоат, бутират, диглюконат, циклопентанат, глюкогептанат, гліцерофосфат, оксалат, гептаноат, гексаноат, фумарат, нікотинат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалат, пропіонат, тарtrat, лактобіонат, піволат, камфорат, ундеканат та сукцинат, органічних сульфонових кислот, такі як метансульфонат, утансульфонат, 2-гідроксиутансульфонат, камфорсульфонат, 2-нафталінсульфонат, бензолсульфонат, п-хлорбензолсульфонат та п-толуолсульфонат; та неорганічних кислот, такі як гідрохлорид, гідробромід, гідройодид, сульфат, бісульфат, гемісульфат, тіоціанат, персульфат, фосфорної та сульфенової кислот. Крім того, винахід охоплює солі сполук формули I, які можуть бути або не бути фармацевтично прийнятними, але бути корисними в якості синтетичних проміжних сполук, сольова група може бути заміщена або повернута на місце, за необхідністю.

Винахід включає проліки сполук формули I. Проліками сполук формули I є такі сполуки, які після введення пацієнтові вивільняють сполуки формули I *in vivo*, звичайно після гідролізу в кишечнику, печінці або плазмі. Типовими проліками є фармацевтично прийнятні прості ефіри та, особливо, складні ефіри (включаючи фосфатні складні ефіри) для гідрокси-функціональностей, фармацевтично прийнятні аміди або карбамати для аміно-функціональностей або фармацевтично прийнятні складні ефіри для карбокси-функціональностей. Кращі фармацевтично прийнятні складні ефіри включають алкілові складні ефіри, включаючи ацетил, утаноїл, бутирил, трет-бутирил, стеарил та півалоїл, фосфатні складні ефіри та сульфонові складні ефіри (тобто, похідні RSO_2OH , де R являє собою нижчий алкіл або арил). Фармацевтично прийнятні складні ефіри включають нижчі алкілові прості ефіри та прості ефіри, описані у [Міжнародній публікації WO00/47561], особливо, метоксиаміноацил та утоксаміноацил.

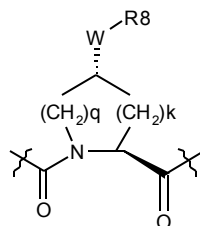
Сполуки даного винаходу мають різні стеріохімічні центри, та винахід охоплює рацемати та ена-

ніомери при кожному з таких стереохімічних центрів.

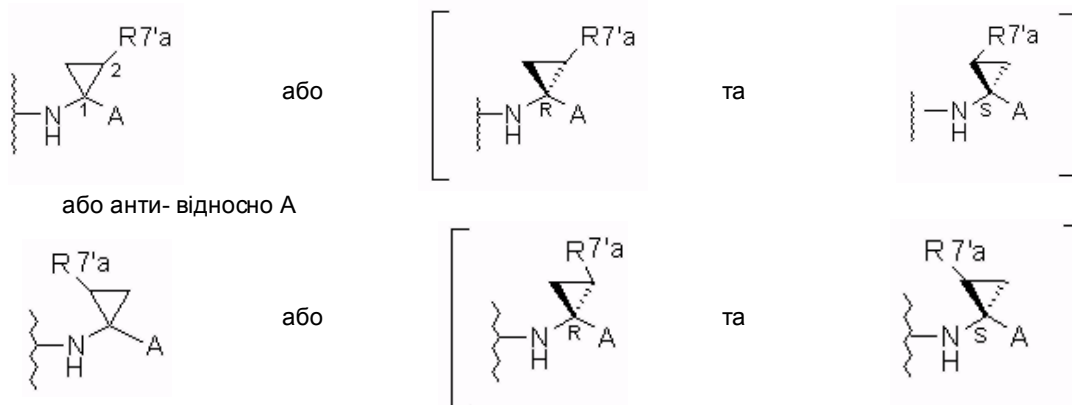
Звичайно, стереохімія груп, що відповідає бічним ланцюгам P3 та P4 (тобто, R^{15} та/або R^{11}), відповідає конфігурації L-амінокислот, незважаючи на те, що винахід також охоплює D-ізомери при одному або більшій кількості таких центрів. Заслужує на увагу той факт, що L конфігурація є активної, незважаючи на те, що природа E складовий має на увазі, що P3 та P4 мають, як правило, один зміщений атом щодо звичайного поліпептиду, та той факт, що реверсія пептидного залишку, як представляється для P3 та P4, потім установлює амінокислотний бічний ланцюг із протилежної сторони в порівнянні зі звичайним пептидним субстратом.

Стереохімія компонента основного ланцюга для циклічної групи P2 (тобто, перекривання карбонілу P1 амідного зв'язку та довжина карбонілу

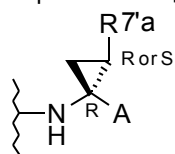
або E в P3 звичайно відповідають L-проліну. Стереохімія циклічних атомів P2, з яким зв'язаний W, звичайно є такий, як зображено нижче:



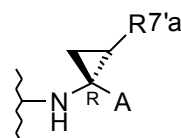
У сполуках даного винаходу, де R^7 та R^7 разом означають спіроалکیلну групу, такий спіроциклоалкіл звичайно містить R^{7a} замісник на спіроциклопропіловому циклі, що суп-орієнтований відносно A:



Доцільно, коли спіро-углерод такого спіроциклопропілового циклу має R конфігурацію:



Доцільно, коли R^{7a} замісник на спіроциклопропіловому циклі, суміжному з A, перебуває в суп-орієнтації в наступній абсолютній конфігурації:



Особливо кращі варіанти для R^{7a} включають етил, отже асиметричні атоми вуглецю в позиції 1 та 2 мають R,R-конфігурацію. Альтернативні кращі значення R^{7a} включають вініл, отже асиметричні атоми вуглецю в позиції 1 та 2 мають R,S-конфігурацію.

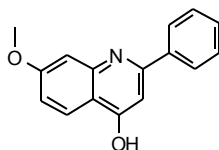
У той час, як сполука даного винаходу являє собою макроцикл, що містить J групу, J переважно є діастереомером, який представлено підструктурами (i) або (ii):



Особливо переважно, коли J є суп відносно A. Докладний опис варіантів здійснення Далі різні варіанти здійснення винаходу опи-

сані винятково ілюстративно наступними необмежуваними прикладами.

Приклад 1

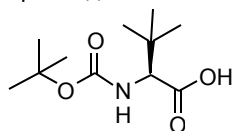


7-метокси-2-фенілхінолін-4-ол (1).

До круглодонної колби, з можливістю перемішування, з толуолом (100мл) додають етилбензоїлацетат (18,7м, 97ммоль) та м-анізидин (12м, 97ммоль). Додають 4М НСІ у діоксані (0,5мл) та реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 6 годин (при температурі 140°C). Суміш випарюють разом з толуолом. До сирової суміші додають простий дифеніловий ефір (50мл) та суміш нагрівають до температури 280°C протягом 2 годин. Після того, як теоретична кількість етанолу (6мл) збирається у насадці Дина Старка, нагрівання припиняють та суміш охолоджують до кімнатної температури. Сиру суміш розчиняють у CH_2Cl_2 (100мл) та перемішують 30 хвилин. Осад, що утворився, відокремлюють за допомогою фільтрування та сушать, що у результаті дає 1 (4,12г, 16, 4ммоль, 17%): ясно-жовтий порошок.

^1H (300мгц, DMCO-D_6): δ 3.8 (s, 3H), 6.24 (s, 1H), 6.88-6.96 (dd, 1H, $J = 9.07$ Гц, $J = 2.47$ Гц), 7.19 (d, 1H, $J = 2.19$ Гц), 7.56 (t, 3H, $J = 2.19$ Гц), 7.8 (dd, 2H, $J = 7.14$ Гц, $J = 2.19$ Гц), 8.0 (d, 1H, $J = 9.06$ Гц); ^{13}C (75.5мгц, DMCO-D_6): δ 55.3, 99.6, 106.9, 113.1, 119.1, 126.4, 127.5, 128.8, 130.2, 134.1, 142.2, 149.4, 161.8, 176.4.

Приклад 2

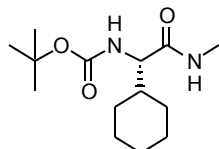


Вос-L-третлейцин-ОН (2)

Триетиламін (890мкл, 6,40ммоль) додають по краплях до перемішаного розчину L-третлейцину (300мг, 2,29ммоль) та дитретбутилдикарбонату (599мг, 2,74ммоль) у суміші діоксан/вода 1:1 (8мл), та розчин перемішують протягом ночі. Суміш екстрагують петролейним ефіром (2х) та водну фазу охолоджують до температури 0°C та обережно подкислюють до pH 3 за допомогою повільного додавання 4М $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Подкислену водну фазу екстрагують EtOAc (3х), об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином соли (2х) і затем сушать, фільтрують та концентрують, отримуючи вказану у заголовку сполуку (522мг, 99%) у вигляді безбарвного порошку. Ніяке додаткове очищення не потрібне.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CD_3OD) δ 0.99 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 3.96 (s, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CD_3OD) δ 27.1, 28.7, 34.9, 68.0, 80.5, 157.8, 174.7.

Приклад 3

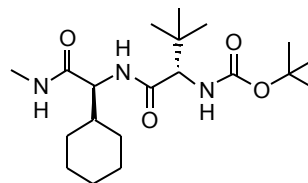


Третбутиловий ефір ((S)-циклогексилметилкарбамоїлметил)карбамінової кислоти (3).

Вос-Chg-OH (387мг, 1,50ммоль) зв'язують із метиламінгідрохлоридом (111мг, 1,65ммоль), використовуючи ті ж HATU-умови зв'язування, що й при синтезі сполуки 7. Сирий продукт екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли та концентрують. Очищення за допомогою флеш-колонкової хроматографії (EtOAc) у результаті дає зазначену у заголовку сполуку (307мг, 76%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CDCl_3) δ 0.91-1.13 (m, 2H), 1.14-1.31 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.61-1.80 (m, 6H), 2.80 (d, $J = 4.7$ Гц, 3H), 3.91 (dd, $J = 7.1$, 9.1 Гц, 1H), 5.23 (b, 1H), 6.52 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CDCl_3) δ 25.9, 26.0, 26.1, 28.3, 28.5, 29.6, 40.5, 59.5, 79.7, 155.9, 172.4.

Приклад 4

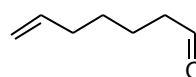


Третбутиловий ефір {(S)-1-[(S)-Циклогексилметилкарбамоїлметил]карбамоїл]-2,2-диметилпропіл}карбамінової кислоти (4)

До розчину сполуки 3 (98мг, 0,362ммоль) у метилхлориді (3мл) додають триетилсілан (115мл, 0,742ммоль) та TFA (3мл). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі та потім випарюють та випарюють разом з толуолом. Амін зі знятим захистом розчиняють у ДМФА (5мл) та зв'язують із сполукою 2 (84мг, 0,363ммоль), використовуючи ті ж HATU-умови зв'язування, що й при синтезі сполуки 7. Сирий продукт екстрагують EtOAc, промивають насиченим розчином соли, сушать, фільтрують та концентрують. Очищення за допомогою флеш-колонкової хроматографії (суміш толуол/EtOAc 1:1) у результаті дає зазначену у заголовку сполуку (128мг, 92%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CDCl_3) δ 0.99 (s, 9H), 1.02-1.30 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.58-1.77 (m, 4H), 1.78-1.89 (m, 2H), 2.79 (d, $J = 4.7$ Гц, 3H), 4.11 (d, $J = 9.3$ Гц, 1H), 4.33 (app. t, $J = 8.5$ Гц, 1H), 5.65 (b, 1H), 7.25 (b, 1H), 7.39 (b, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CDCl_3) δ 25.9, 25.9, 26.0, 26.2, 26.8, 28.4, 29.0, 29.7, 34.5, 39.7, 58.4, 62.4, 79.4, 156.0, 171.4, 171.8.

Приклад 5

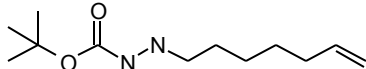


Гепт-6-еналь (5)

До розчину гепт-6-ен-1-олу (1мл, 7,44ммоль) та N-метилморфолін-N-оксиду (1,308г, 11,17ммоль) у DCM (17мл) додають розтерті у порошок молекулярні сита (3,5г, 4А). Суміш перемішують протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту, після чого додають тетрапропіламонійперфурат (TPAP) (131мг, 0,37ммоль). Після перемішування протягом ще 2,5 годин розчин фільтрують через целіт. Потім роз-

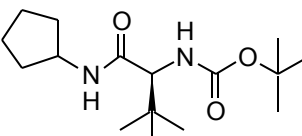
чинник ретельно випарюють, та рідину, що залишилася, очищують за допомогою флеш-колонкової хроматографії (DCM), одержуючи у результаті летучий альдегід 5 (620мг, 74%) у вигляді маслянистої речовини.

Приклад 6


Третбутиловий ефір N'-гепт-6-ен-(Е)-іліденгідразинкарбонової кислоти (6)

До розчину 5 (68мг, 0,610ммоль) та третбутилкарбазату (81мг, 0,613ммоль) у MeOH (5мл) додають розтерті у порошок молекулярні сита (115мг, 3Å). Суміш перемішують протягом 3 годин, після чого фільтрують через целіт та випарюють. Залишок розчиняють у сухому ТГФ (3мл) та AcOH (3мл). Додають NaBH_3CN (95мг, 1,51ммоль) та розчин перемішують протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють насиченим розчином NaHCO_3 (6мл) та EtOAc (6мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином солі, насиченим NaHCO_3 , насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 та випарюють. Ціаноборановий продукт приєднання гідролізують, обробляючи MeOH (3мл) та 2M NaOH (1,9мл). Суміш перемішують протягом 2 годин та MeOH випарюють. Додають H_2O (5мл) та DCM (5мл) та водну фазу тричі екстрагують DCM. Об'єднані органічні фази сушать та випарюють. Очищення флеш-колонковою хроматографією (суміш толуол/етилацетат 9:1 з 1% триетиламіном та суміш толуол/етилацетат 6:1 з 1% триетиламіном) у результаті дає зазначену в заголовку сполуку (85мг, 61%) у вигляді маслянистої речовини.

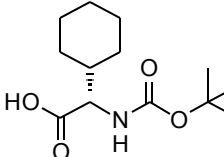
Приклад 7


Еретбутиловий ефір ((S)-1-циклопентилкарбамоїл-2,2-диметилпропіл)карбамінової кислоти (7).

До охолодженого розчину 2 (133мг, 0,575ммоль), циклопентиламіну (64мкл, 0,648ммоль) та DIEA (301мкл, 1,73ммоль) у ДМФА (3мл) додають реагент зв'язування НАТУ (240мг, 0,631ммоль). Суміш перемішують півгодини та ще додатково дві години при кімнатній температурі. Розчинник вилучають за допомогою нагрівання реакційної колби на водяній лазні при зниженому тиску, та залишок розчиняють в етилацетаті, після чого органічну фазу промивають тричі насиченим розчином солі, сушать, фільтрують та випарюють. Очищення за допомогою флеш-колонкової хроматографії (суміш толуол/етилацетат 4:1) у результаті дає зазначену в заголовку сполуку (140мг, 82%) у вигляді безбарвних кристалів.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CDCl_3): δ 0.95 (s, 9H), 1.28-1.48 (m, overlapped, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.49-1.71 (m, 4H), 1.86-2.01 (m, 2H), 3.76 (b, 1H), 4.09-4.23 (m, 1H), 5.32 (b, 1H), 5.91 (b, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CDCl_3): δ 23.6, 23.7, 26.5, 28.3, 32.6, 33.1, 34.5, 51.0, 62.2, 79.4, 155.9, 170.3.

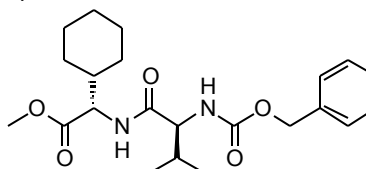
Приклад 8


Метилловий ефір (S)-третбутоксикарбоніламіноциклогексаноїлової кислоти (8)

До розчину Boc-Chg-OH (53мг, 0,206ммоль) в ацетоні (3мл) додають метилйодид (195мкл, 3,1ммоль) та оксид срібла (I) (53мг, 0,229ммоль). Суміш залишають перемішуватися протягом ночі у реакційній колбі, яку обертають алюмінієвою фольгою. Після чого розчин фільтрують через целіт та випарюють. Очищення за допомогою флеш-колонкової хроматографії (суміш толуол/етилацетат 15:1) у результаті дає складний метилловий ефір 8 (56мг, 100%) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CDCl_3): δ 1.00-1.34 (m, 5H), 1.44 (s, 9H), 1.54-1.82 (m, 6H), 3.73 (s, 3H), 4.20 (dd, $J = 2.8, 5.0$ Гц, 1H), 5.05 (bs, 1H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CDCl_3): δ 26.0, 28.2, 28.3, 29.5, 41.1, 52.0, 58.3, 79.7, 155.6, 172.9.

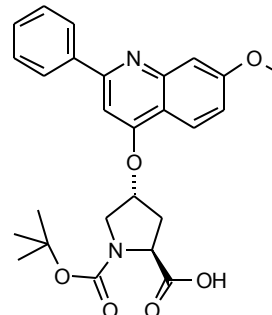
Приклад 9


Метилловий ефір (S)-((S)-2-бензілоксикарбоніламіно-3-метилбутириламіно)циклогексаноїлової кислоти (9)

Знімають захист сполуки 8 та зв'язують зазначену сполуку (93мг, 0,343ммоль) з Z-Val-OH (95мг, 0,378ммоль) відповідно до методики одержання 39. Флеш-колоночна хроматографія (суміш толуол/етилацетат 4:1) у результаті дає зазначену в заголовку сполуку (131мг, 94%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

$^1\text{H-NMR}$ (300мгц, CDCl_3): δ 0.92-1.30 (m, 11H), 1.54-1.88 (m, 6H), 2.02-2.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.05-4.18 (m, 1H), 4.52 (dd, $J = 3.0, 5.5$ Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.49 (bs, 1H), 6.52 (bs, 1H), 7.34 (s, 5H); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.5мгц, CDCl_3): δ 17.8, 19.0, 25.8, 28.2, 29.3, 31.2, 40.5, 51.9, 56.8, 60.0, 66.8, 127.7, 127.9, 128.1, 128.3, 136.2, 156.3, 171.3, 172.2.

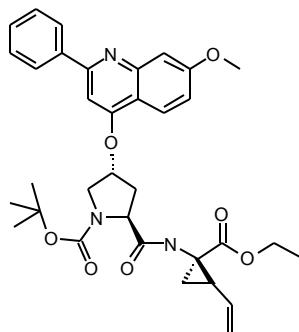
Приклад 10



N-Вос-4R-(2-феніл-7-метоксіннолін-4-оксо)пролін (10).

До перемішаного розчину N-Вос-транс-4-гідрокси-L-проліну (3,9г, 16,9ммоль) у ДМСО (90мл) додають третбутилат натрію (4,5г, 40,1ммоль). Через 1 годину додають 4-хлор-2-феніл-7-метоксіннолін (4,5м, 16,7ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Суміш розбавляють водою (180мл), промивають етилацетатом (1х30мл) та нейтралізують 1N HCl. Тверду речовину фільтрують, промивають водою та сушать, одержуючи (4,65г, 10ммоль) продукту, з чистотою більше за 95% за ВЕРХ. $M+H^+$ 464,2.

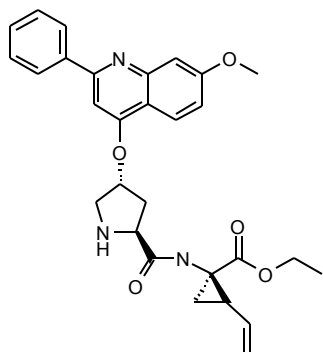
Приклад 11



Третбутиловий ефір 2-(1-утоксикарбоніл-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-феніл-хінолін-4-ілокси)пірролідін-1-карбонової кислоти (11).

До розчину етилового ефіру 1-аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (41мг, 0,26ммоль), 10 (11мг, 0,22ммоль), НАТУ (204мг, 0,54ммоль) у ДМФА (4мл) додають діізопропілетиламін (187мкл, 1,08ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години додають дихлорметан (4мл). Розчин промивають водним NaHCO_3 (насиченим) та двома порціями води. Органічний шар сушать та концентрують. Продукт має достатню чистоту (більш ніж 95% за ВЕРХ) для застосування на наступній стадії. $M+H^+$ 602,2.

Приклад 12

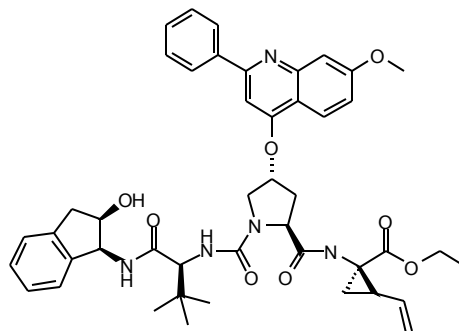


Етиловий ефір 1-[[4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (12).

Сполуку 11 витримують у суміші TFA-DCM 1:2 (3мл) при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додають толуол (3мл). Зразок спільно випа-

рюють досуха. Чистота за ВЕРХ більш ніж 95%. $M+H^+$ 502,4.

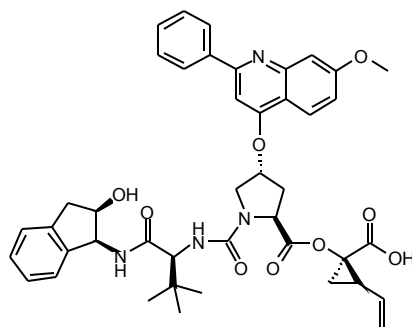
Приклад 13



Етиловий ефір 1-[[1-[(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (13).

До розчину сполуки 12 (0,13ммоль) у ТГФ (2мл) додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та розчин фосгену у толуолі (1,6 М, 600мкл). Після 10 хвилинного перемішування суспензію фільтрують та концентрують досуха. Тверду речовину повторно розчиняють у дихлорметані та додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутирамід (0,65ммоль). Суспензію перемішують 24-40 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, концентрують та очищують хроматографією на колонці з діоксидом кремнію (градієнтне елюювання від 100% DCM до суміші MeOH/DCM 2:98), що у результаті дає зазначену в заголовку сполуку (89,6мг, 0,11ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 790,3.

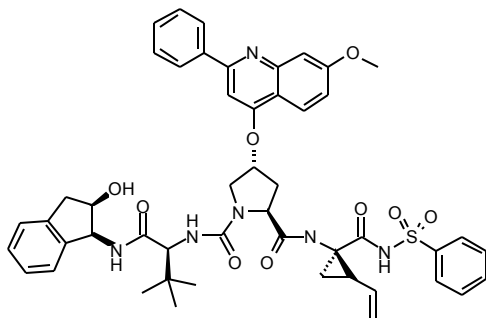
Приклад 14



1-[[1-[(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропіл]-4-(6-метокси-3-феніл-нафталін-1-ілокси)пірролідін-2-іл]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (14).

До розчину 13 (76,7мг, 0,097ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1 М LiOH, 5 еквівалентів. Розчин витримують при температурі 60°C протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають HOAc, 15-30 еквівалентів, з наступним додаванням толуолу (2мл), та потім концентрують досуха. Залишок поглинають DCM та промивають водою. Органічний шар сушать та концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (72мг, 0,094ммоль). Чистота за ВЕРХ більш ніж 95%. $M+H^+$ 762,2.

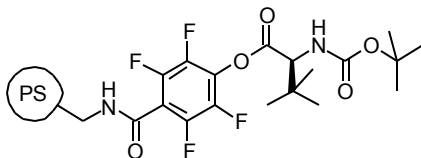
Пример 15



N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-2-[4-(6-метокси-3-фенілнафталін-1-ілокси)-2-(1-фенілметансульфоніламінокарбоніл-2-вінілциклопропіл)пірролідин-1-іл]-3,3-диметилбутирамід (15).

До розчину 14 (25мг, 0,033ммоль) у хлороформі (1мл) додають бензолсульфонамід (10,5мг, 0,066ммоль), з наступним додаванням діізопропілетиламіну (34мкл, 0,197ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин та потім при температурі -20°C протягом 30 хвилин. Після чого додають PyBOP (76мг, 0,13ммоль) у вигляді твердої речовини. Розчин витримують при температурі -20°C протягом 48 годин. Потім розчин виливають у водний NaHCO_3 (насичений) та промивають водою. Органічний шар сушать, концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

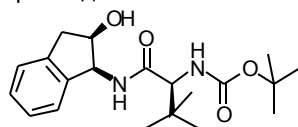
Пример 16



2-третбутоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляна кислота на полімерній основі (16).

До смоли Argonaut PS-TFP (1,38ммоль/г, 10г) та 2-третбутоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляної кислоти (4,5г, 20,7ммоль) додають дихлорметан (40мл) та ДМФА (10мл). До цієї суміші додають DMAP (1г, 8,28ммоль) та потім DIC (9,5мл, 60,7ммоль). Після 3 годин перемішування при кімнатній температурі смолу фільтрують та промивають послідовно ДМФА, ТГФ, DCM, ТГФ, DCM та диетиловим ефіром, та потім сушать у вакуумі.

Приклад 17



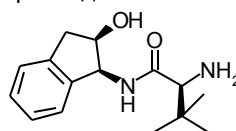
Третбутиловий ефір [1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоіл)-2,2-диметилпропіл]карбамоїлової кислоти (17).

До частини 16 (200мг) у DCM додають аміноінданол (0,14ммоль). Суміш перемішують протягом 2 годин. Рідину фільтрують та смолу промивають 2 x DCM. Комбіновані рідини поєднують та концентрують досуха, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (20,5мг, 0,055ммоль). Чистота за

ВЕРХ більш ніж 95%. $\text{M}+\text{H}^+$ 363,15.

^{13}C NMR \square_{C} (100мгц; CDCl_3 ; Me_4Si) 27.0, 28.5, 34.2, 39.8, 50.8, 57.9, 68.2, 73.7, 124.8, 125.6, 127.4, 128.5, 140.4, 171.6. ^1H NMR \square_{H} (400мгц; CDCl_3 ; Me_4Si) 1.07 (9H, s, CCH_3), 1.44 (9H, s, OCCCH_3), 2.93 (1H, dd, $J_{\text{gem}}16.4$ Гц, $J_{3,2}$ 2.3 Гц, CH_2), 3.15 (1H, dd, $J_{\text{gem}}16.4$ Гц, $J_{3,2}$ 5.2 Гц, CH_2),

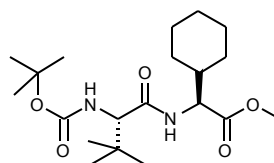
Приклад 18



2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутирамід (18)

Сполуку 17 витримують у суміші DCM-TFA 2:1 (2мл) протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Розчин випарюють разом з толуолом досуха.

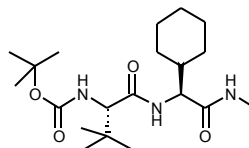
Приклад 19



Метиловий ефір (2-третбутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутириламіно)циклогексаноїлової кислоти (19).

До розчину 2-третбутоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляної кислоти (500мг, 2,16ммоль), метилового ефіру аміноциклогексаноїлової кислоти (444мг, 2,59ммоль) та НАТУ (2г, 5,40ммоль) у ДМФА (20мл) додають діізопропілетиламін (1,88мл, 10,8ммоль). Розчин перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі та розбавляють дихлорметаном (40мл). Цей розчин промивають водним розчином NaHCO_3 (насиченим) та водою ($\times 2$), сушать та концентрують. Продукт має чистоту більш за 95%. $\text{M}+\text{H}^+$ 385,4.

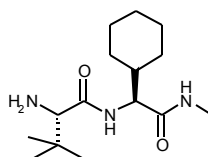
Приклад 20



Третбутиловий ефір {1-[(циклогексилметилкарбамоїлметил)карбамоїл]-2,2-диметилпропіл}карбамоїлової кислоти (20).

До сполуки 19 у суміші EtOH-ТГФ 1:2 додають великий надлишок метиламіну (30% у воді) та залишають при кімнатній температурі на 2 тижні. Розчин концентрують досуха та залишок, переносять на коротку колонку із силікагелем, яку елюють 2% MeOH у дихлорметані, що у результаті дає чистий (>95%) продукт. $\text{M}+\text{H}^+$ 384,5.

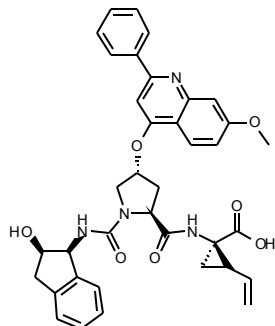
Приклад 21



2-аміно-N-(циклогексилметилкарбамоїлметил)-3,3-диметилбутирамід (71).

Сполуку 20 витримують у суміші дихлорметан-трифторуксусна кислота 2:1 протягом 1 години при кімнатній температурі та концентрують досуха. Залишок сушать у вакуумі 16 годин. ВЕРХ із C18 зверненою фазою дає чистоту >95%. $M+H^+$ 283,1.

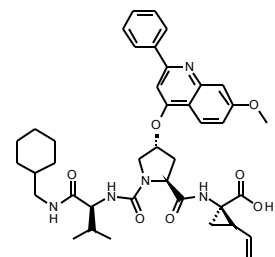
Приклад 22



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (22).

Сполуки 12 обробляють, як описано для одержання сполуки 13, але із застосуванням (1S,2R)-цис-1-аміно-2-інданолу замість 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутираміда та наступним гідролізом складного ефіру, як описано для одержання сполуки 14, що у результаті дає зазначену в заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 649,1.

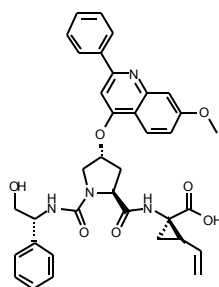
Приклад 23



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (23)

N-(третБутоксикарбоніл)-L-валін зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію із циклогексиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для сполуки 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає зазначену в заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 712,3.

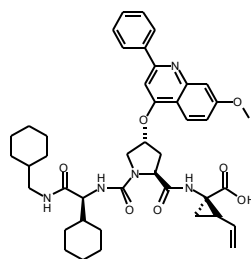
Приклад 24



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-((1R)-2-гідрокси-1-фенілетилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (24).

Сполуку 12 обробляють, як описано для одержання сполуки 13, але із застосуванням (R)-2-фенілгліцинолу замість 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутираміду, та наступним гідролізом складного ефіру, як описано для одержання сполуки 14, що у результаті дає зазначену в заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 637,1.

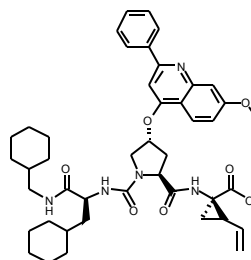
Приклад 25



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-циклогексил(циклогексилметилкарбамоїл)метил]карбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (25).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-циклогексилгліцин зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію із циклогексанметиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для сполуки 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає зазначену в заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 752,4.

Приклад 26

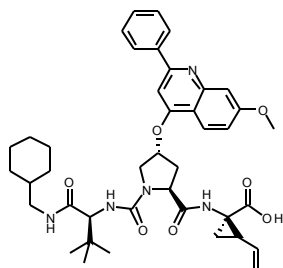


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-2-циклогексил-1-(циклогексилметилкарбамоїл)етилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (26).

лота (26).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-циклогексилаланін зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію із циклогексанметиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає зазначену у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 766,4.

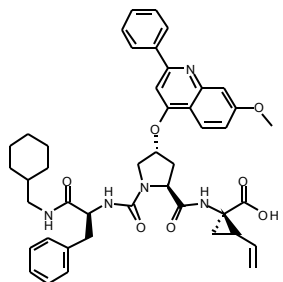
Приклад 27



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(Циклогексилметилкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (27).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-третбутилгліцин зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію із циклогексанметиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає зазначену у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 726,3.

Приклад 28

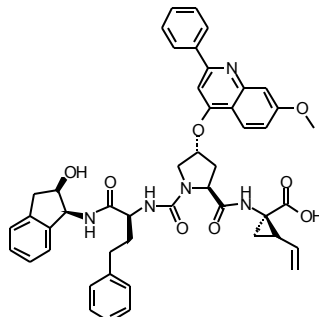


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(Фенілетилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (28).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-фенілаланін зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію із циклогексанметиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії

із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає зазначену у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 760,4.

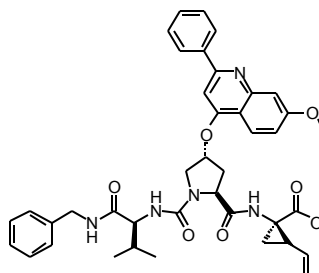
Приклад 29



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-3-фенілпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (29).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-фенетилгліцин зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-цис-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 810,4.

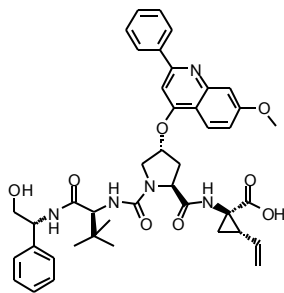
Приклад 30



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-бензилкарбамоїл-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (30).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-валін зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з бензиламіном, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 706,2.

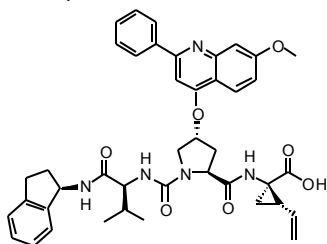
Приклад 31



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1R)-2-гідрокси-1-фенілетилкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (31).

N-(третБутоксикарбоніл)-L-третбутилглицин зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (R)-2-фенілглицинолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 750,3.

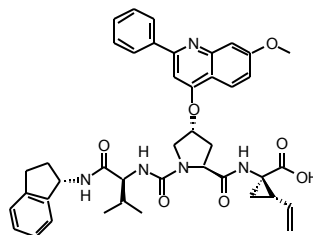
Приклад 32



(1R,2S)-1-[[[(2S,R)-1-[(1S)-1-((1R)-індан-1-ілкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (32).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1R)-1-аміноінданом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (12,5мг, 28% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 90%. $M+H^+$ 732,2.

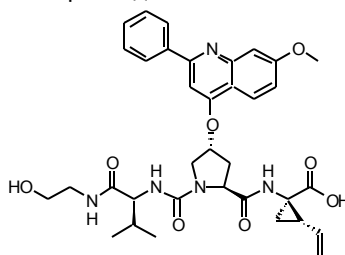
Приклад 33



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1S)-індан-1-ілкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (33).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S)-1-аміноінданом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (22мг, 49% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 90%. $M+H^+$ 732,2.

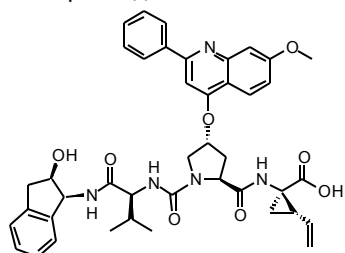
Приклад 34



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(2-гідроксиетилкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (34).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з 2-аміноутанолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (3мг, 8% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 90%. $M+H^+$ 660,2.

Приклад 35

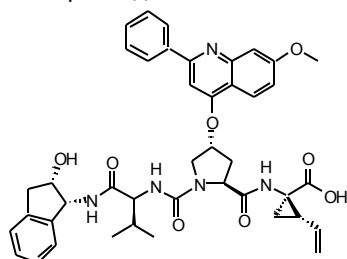


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2-

метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (35).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (10мг, 22% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 90%. $M+H^+$ 748,2.

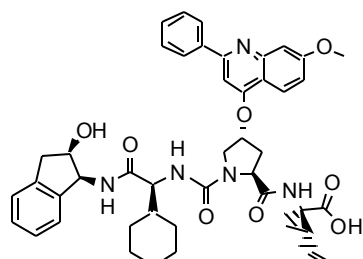
Приклад 36



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1R,2S)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (36).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-метилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1R,2S)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (11мг, 24% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 75%. $M+H^+$ 748.

Приклад 37

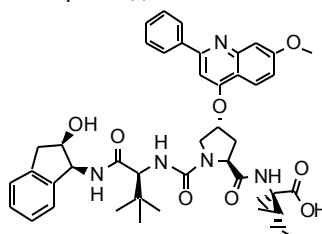


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[[Циклогексил-(S)-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)метил]карбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (37).

(2S)-третБутоксикарбоніламіноциклогексилуксуну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну вза-

ємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (7,5мг, 16% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 788,3.

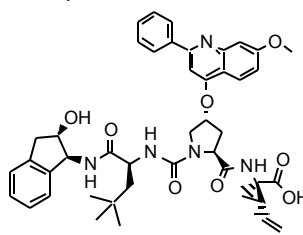
Приклад 38



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (38).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3,3-диметилмасляну кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (12мг, 26% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 762,3.

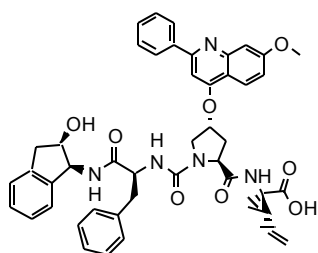
Приклад 39



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-3,3-диметилбутилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (39).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-4,4-диметилпентанову кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (14,2мг, 30% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 776,3.

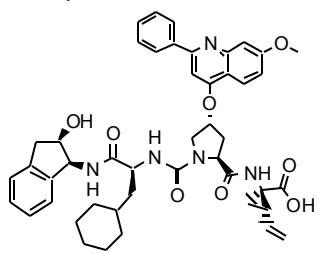
Приклад 40



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2-фенілетилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (40).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-фенілпропанову кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (2,4мг, 5% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 796,2.

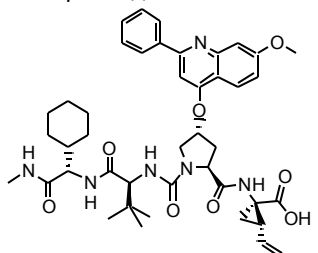
Приклад 41



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-2-циклогексил-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)етилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (41).

(2S)-третБутоксикарбоніламіно-3-циклогексилпропанову кислоту зв'язують із полімером, як описано для одержання сполуки 16, здійснюючи наступну взаємодію з (1S,2R)-1-аміно-2-інданолом, як описано для одержання сполуки 17, та вилучають Вос-групу, як описано для 18. Отриману сполуку потім піддають взаємодії із хлоркарбаматом, отриманим з 12, як описано для одержання сполуки 13, що, після очищення методом ВЕРХ, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (12,3мг, 26% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 802,3.

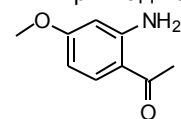
Приклад 42



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-[(S)-циклогексилметилкарбамоїлметилкарбамоїл]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (42).

Сполуку 12 обробляють, як описано для одержання сполуки 13, але із застосуванням 21 замість 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутирамід, та наступним гідролізом складного ефіру, як описано для одержання сполуки 14, що дає, після очищення методом ВЕРХ, зазначену у заголовку сполуку (8,6мг, 18% вихід). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 783,3.

Приклад 43



1-(2-аміно-4-метоксифеніл)утанон (43)

м-Анізидин (10,0м, 82 ммоль) розчиняють у CH_2Cl_2 (50мл), та розчин охолоджують до температури $-50^\circ C$. Повільно, за 20 хвилин, додають BCl_3 (1М в CH_2Cl_2 , 82мл, 82ммоль), після чого суміш перемішують при температурі $-50^\circ C$ протягом 30 хвилин, здійснюючи потім послідовне приєднання $AcCl$ (6,0 мл, 84 ммоль) та $AlCl_3$ (11г, 82ммоль). Суміш перемішують при температурі $-50^\circ C$ протягом 1 години та потім залишають нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі, розчин нагрівають до температури $40^\circ C$ протягом 4 годин, та потім суміш виливають на лід. Водну суміш підлужують за допомогою 10% $NaOH$ (м/о) та екстрагують $EtOAc$ (4×200мл). Об'єднані органічні фази промивають насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$) та випарюють, одержуючи чорний твердий продукт, який очищають за допомогою флеш-колонкової хроматографії (суміш диетилевого ефір/ CH_2Cl_2 20:80). Отриманий твердий продукт повторно кристалізують із суміші диетилевого ефір/гексан, що у результаті дає сполуку 93 у вигляді блискучих жовтувато-коричневих кристалів у формі пелюстків (5,6г, 42%).

Пример 44

N-(третбутил)-N'-ізопропілтіомочевина (44)

До розчину третбутилізотіоціанату (5,0мл, 39ммоль) в CH_2Cl_2 (200мл) додають ізопропіламін (4,0 мл, 47 ммоль) та диізопропілетиламін (DIEA) (6,8мл, 39ммоль), та суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляють $EtOAc$, промивають 10% лимонною кислотою (2х), насиченим $NaHCO_3$ (2х), H_2O (2х) та насиченим розчином солі (1х). Органічний шар сушать ($MgSO_4$) та випарюють, одержуючи сполуку 94 (3,3м, 52%) у вигляді білої твердої речовини, яку використовують без додаткового очищення.

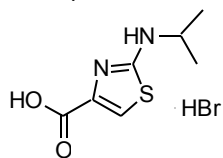
Приклад 45

N-Ізопропілтіомочевина (45)

Сполуку 44 (3,3м, 20ммоль) розчиняють у концентрованій HCl (45мл) та розчин нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником 40 хвилин. Суміші дають остигнутися до кімнатної температури, та потім охолоджують на крижаній

лазні та підключають до pH 9,5 твердим та насиченим NaHCO_3 , після чого продукт екстрагують EtOAc (3х). Об'єднані органічні фази промивають H_2O (2х) та насиченим розчином солі (1х), сушать (MgSO_4) та випарюють, одержуючи сиру сполуку 95 (2,1г, 90%), яку використовують без додаткового очищення.

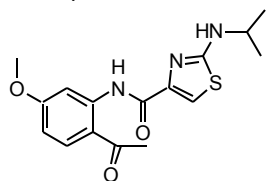
Приклад 46



Гідробромід 2-(ізопропіламіно)-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти (46)

Суспензію сполуки 45 (2,1г, 18ммоль) та 3-бромпіровиноградної кислоти (3,0г, 18ммоль) у діоксані (180мл) нагрівають до температури 80°C . По досягненні температури 80°C суміш стає прозорою, та незабаром після цього починає осаджуватися білий твердий продукт. Після 2 годин нагрівання реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, та осад фільтрують та збирають. Одержують чисту сполуку 46 (4,4м, 94%).

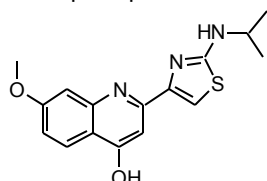
Приклад 47



N-(2-ацетил-5-метоксифеніл)-2-(ізопропіламіно)-1,3-тіазол-4-карбоксамід (47)

Суміш сполуки 46 (4,4г, 16,5ммоль) та анілінового похідного 93 (2,75г, 16,5ммоль) у піридині (140 мл) охолоджують до температури -30°C (під час охолодження розчин частково перетворюється в суспензію). Повільно, за період 5 хвилин, додають POCl_3 (3,3мл, 35ммоль). Суміш перемішують при температурі -30°C протягом 1 години та потім залишають нагріватися до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 години реакційну суміш виливають на лід, та pH доводять приблизно до 9-10, використовуючи твердий та насичений NaHCO_3 . Сирий продукт екстрагують CH_2Cl_2 (3х), та об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4) та випарюють. Сирий темно-бежевий твердий продукт очищають за допомогою флеш-колонкової хроматографії (суміш гексан/ EtOAc 55:45), одержуючи сполуку 47 (5,6г, 76%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини.

Пример 48



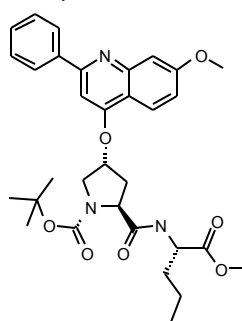
2-[2-(ізопропіламіно)-1,3-тіазол-4-іл]-7-метоксифеніл-4-ол (48)

Розчин трет-BuOK (2,42г, 21ммоль) у безводному трет-BuOH (40мл) нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником. Сполуку

47 (1,8г, 5,4ммоль) додають порціями, за період 5 хвилин, та темно-червоний розчин, що утворився, нагрівають при перемішуванні до температури кипіння зі зворотним холодильником ще 20 хвилин. Суміш охолоджують до кімнатної температури та додають HCl (4М у діоксані, 8,0мл, 32ммоль), після чого реакційну суміш концентрують у вакуумі. Для гарантії того, що HCl та діоксан вилучено повністю, сирий продукт двічі повторно розчиняють в CH_2Cl_2 та ретельно випарюють, що у результаті дає сполуку 98 (1,62г) у вигляді коричневої твердої речовини, яка містить незначну кількість домішок солі HCl . Продукт розчиняють у CH_2Cl_2 та промивають насиченим NaHCO_3 , після чого водну фазу кілька разів екстрагують CH_2Cl_2 . Об'єднані органічні фази сушать (MgSO_4) та випарюють, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,38г, 81%) у вигляді ясно-коричневої твердої речовини більш за 95% чистоти за ВЕРХ-тестами).

$^1\text{H-NMR}$ (MeOH-d_4 , 400 МГц): δ 1.30 (d, J = 6.0 Гц, 6H), 3.93 (s, 3H), 3.95-4.07 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (dd, J = 2.4, 9.2 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Гц, 1H), 7.37 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Гц, 1H).

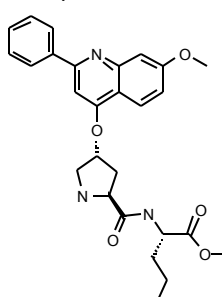
Приклад 49



Третбутиловий ефір (1S)-1-[(2S,4R)-2-(1-метоксикарбонілбутилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин]карбонової кислоти (49)

Здійснення взаємодії 10 з Nva-Ome-гідрохлоридом за методикою, описаної в прикладі 11, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 95% за ВЕРХ, $\text{M}+\text{H}^+$ 578,24.

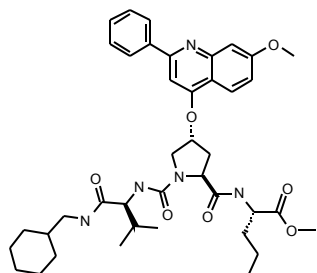
Приклад 50



Метилловий ефір (1S)-1-[(2S,4R)-2-[4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]пентанової кислоти (50)

Сполуку 49 витримують у суміші TFA-DCM 1:2 (3мл) при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додають толуол (3 мл). Зразок спільно випарюють досуха. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $\text{M}+\text{H}^+$ 478,21.

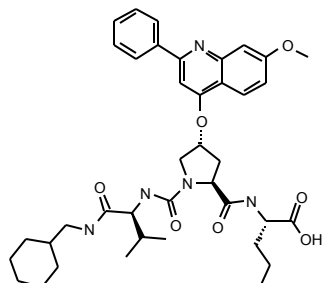
Пример 51



Метилловий ефір (1S)-2-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}пентанової кислоти (51)

До розчину 50 (0,1ммоль) у ТГФ (4мл), охолодженому до температури 0°C, додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та розчин фосгену у толуолі (0,2ммоль, 21мл). Після 10 хвилинного перемішування суспензію фільтрують та концентрують досуха. Твердий продукт повторно розчиняють у дихлорметані та додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та 2-аміно-N-циклогексилметил-3-метилбутирамід, описаного в прикладі 23, (0,15ммоль). Суспензію перемішують 30 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, концентрують та очищають хроматографією на колонці з діоксидом кремнію (градієнтне елюювання від 100% DCM до суміші MeOH/DCM 2:98), одержуючи зазначену в заголовку сполуку (30мг, 0,042ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 716,40.

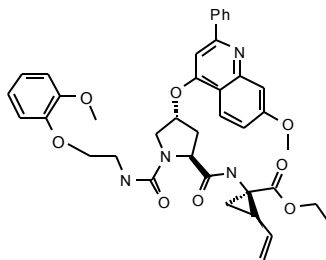
Приклад 52



(1S)-2-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(Циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}пентанова кислота (52)

До розчину 51 (26мг, 0,036ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1M LiOH, 1,5 еквіваленти. Розчин витримують при температурі 60°C протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, додають HOAc, з наступним додаванням толуолу (2мл), та потім концентрують досуха, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (25мг, 0,035ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 702,34.

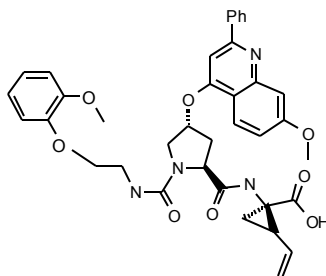
Пример 53



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[2-(2-метоксифенокси)етилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонної кислоти (53)

До розчину 12 (0,06ммоль) у ТГФ (2 мл) додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та розчин фосгену у толуолі (0,078ммоль). Після 10 хвилинного перемішування суспензію фільтрують та концентрують досуха. Твердий продукт повторно розчиняють у дихлорметані та додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та 2-(2-метоксифенокси)етиламін (15мг, 0,09ммоль). Суспензію перемішують 30 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, концентрують досуха, повторно розчиняють у MeOH та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (10,6мг, 0,015ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 695,17.

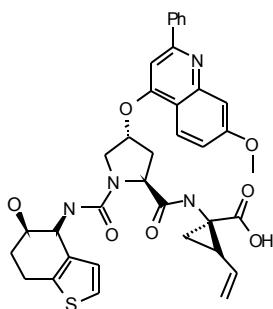
Приклад 54



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[2-(2-метоксифенокси)етилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонна кислота (54)

До розчину 53 (10,6мг, 0,0153ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1M LiOH, 10 еквівалентів. Розчин витримують при температурі 50°C протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають 25 еквівалентів HOAc, з наступним додаванням толуолу (2мл), та потім концентрують досуха. Залишок поглинають етилацетатом, фільтрують та концентрують досуха, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (9,4мг, 0,014ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 667,14.

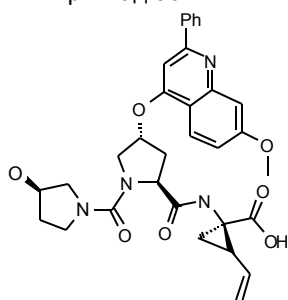
Пример 55



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S,2R)-5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-4-ілкарбамоїл])-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (55)

Додержуються методики, яка описана у прикладі 53, але застосовуючи 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-5-ол замість 2-(2-метоксифеноксид)етиламіну, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано у прикладі 54, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (7,5мг, 0,011ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 669.

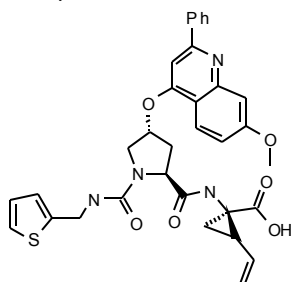
Приклад 56



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоніл])-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (56)

Додержуються методики, яка описана у прикладі 53, але застосовуючи (R)-3-пірролідинол замість 2-(2-метоксифеноксид)етиламіну, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 54, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (4мг, 0,007ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 587,1.

Приклад 57

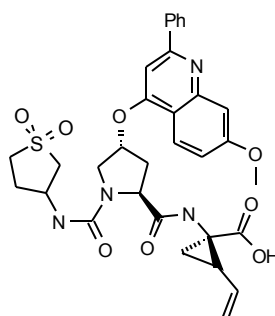


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-[(тіофен-2-ілметил)карбамоїл]пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбоновая кислота (57)

Додержуються методики, яка описана у при-

кладі 53, але застосовуючи тіофен-2-метиламін замість 2-(2-метоксифеноксид)етиламіну, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 54, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (8мг, 0,013ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 613,08.

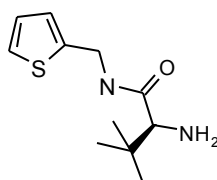
Приклад 58



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1,1-діоксотетрагідро-1-λ⁶-тіофен-3-ілкарбамоїл])-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (58)

Додержуються методики, яка описана у прикладі 53, але застосовуючи 3-амінотетрагідро-1H-1λ⁶-тіофен-1,1-діон замість 2-(2-метоксифеноксид)етиламіну, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 54, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (13мг, 0,02ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 635,05.

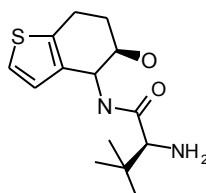
Приклад 59



2-аміно-3,3-диметил-N-тіофен-2-ілметилбутирамід (59)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи тіофен-2-метиламін замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано у прикладі 18.

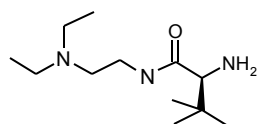
Приклад 60



2-аміно-N-(6-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-5-іл)-3,3-диметилбутирамід (60)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи 2-аміно-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-5-ол замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано в прикладі 18.

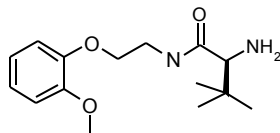
Приклад 61



2-аміно-N-(2-диетиламіноетил)-3,3-диметилбутирамід (61)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи N,N-диетилетилендіамін замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано в прикладі 18.

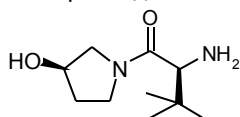
Приклад 62



2-аміно-N-[2-(2-метоксифенокс)етил]-3,3-диметилбутирамід (62)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи 2-метоксифеноксietiламін замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано в прикладі 18.

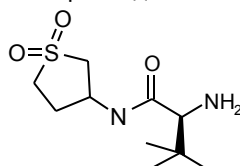
Приклад 63



2-аміно-1-(3-гідроксипіролідін-1-іл)-3,3-диметилбутан-1-он (63)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи (R)-3-піролідинон замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано в прикладі 18.

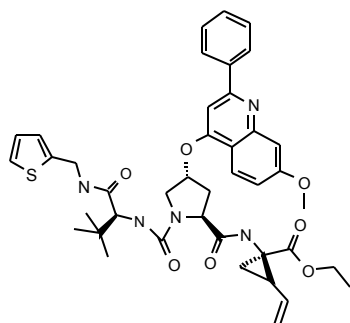
Приклад 64



2-аміно-N-(1,1-діоксо-тетрагідро-1-λ⁶-тіофен-3-іл)-3,3-диметилбутирамід (64)

Зазначену у заголовку сполуку одержують, як описано в прикладі 17, але застосовуючи 2-метоксифеноксietiламін замість аміноінданолу, з наступним вилученням Вос-групи, як описано в прикладі 18.

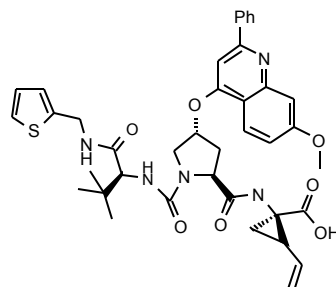
Приклад 65



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(2,2-диметил-1-[(тіофен-2-ілметил)карбамоїл]пропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)піролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (65)

До розчину 12 (0,06ммоль) у ТГФ (2мл) додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та розчин фосгену в толуолі (0,078ммоль). Після 10 хвилинного перемішування суспензію фільтрують та концентрують досуха. Твердий продукт повторно розчиняють у дихлорметані та додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та 59 (0,09ммоль). Суспензію перемішують 30 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, концентрують досуха, перерозчиняють в MeOH та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (15,5мг, 0,02ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 754,2.

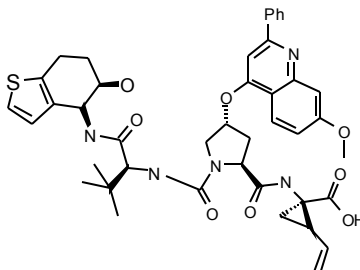
Приклад 66



(1R,2S)-1-[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(2,2-диметил-1-[(тіофен-2-ілметил)карбамоїл]пропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)піролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (66)

До розчину 65 (14мг, 0,017ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1М LiOH, 10 еквівалентів. Розчин витримують при температурі 50° С протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають 20 еквівалентів HOAc з наступним додаванням толуолу (2мл), та потім концентрують досуха. Залишок поглинають етилацетатом, фільтрують та концентрують досуха, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (13мг, 0,017ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 748,13.

Пример 67

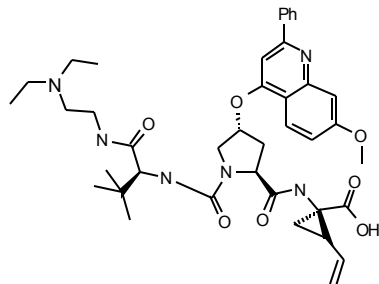


(1R,2S)-1-[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(1-(5-гідрокси-4,5,6,7-тетрагідробензо[b]тіофен-4-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)піролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (67)

Додержуються методики, описаної в прикладі

65, але застосовуючи 60 замість 59, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 66, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (4мг, 0,005ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 782,16.

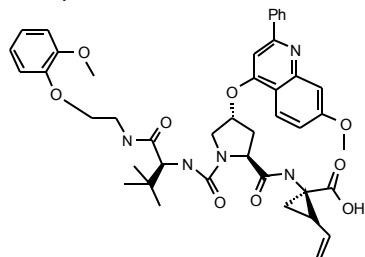
Приклад 68



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(2,2-диметиламіноетилкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (68)

Додержуються методики, описаної в прикладі 65, але застосовуючи 61 замість 59, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 66, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (6мг, 0,008ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 729,24.

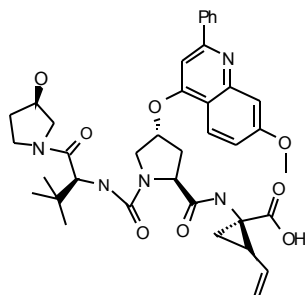
Приклад 69



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-[2-(2-метоксифенокси)етилкарбамоїл]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (69)

Додержуються методики, описаної в прикладі 65, але застосовуючи 62 замість 59, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 66, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (3мг, 0,004ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 780,19.

Приклад 70

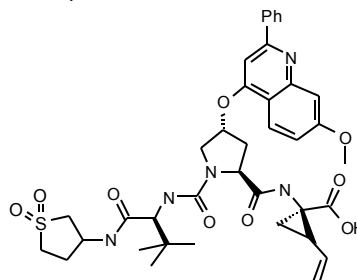


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-[(3R)-1-(3-

гідроксипірролідін-1-карбоніл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (70)

Додержуються методики, описаної в прикладі 65, але застосовуючи 63 замість 59, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 66, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (12,4мг, 0,02ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 700,16.

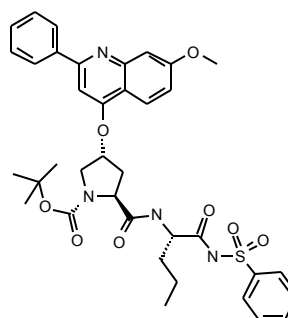
Приклад 71



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ⁶-тіофен-3-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (71)

Додержуються методики, описаної в прикладі 65, але застосовуючи 64 замість 59, та наступний гідроліз складного етилового ефіру, як описано в прикладі 66, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (13мг, 0,014ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 748,13.

Приклад 72

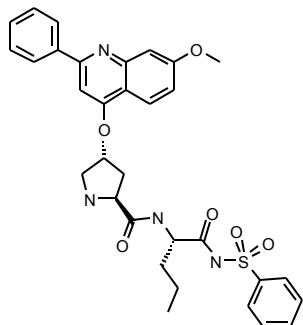


(4R)-1-(третБутоксикарбоніл)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролін-N¹-(фенілсульфоніл)-L-норвалінамід (72)

До розчину 10 (60мг, 0,13ммоль) у ДМФА, НАТУ (124 мг, 0,325 ммоль) додають діізопропілетиламін (114мкл, 0,65ммоль) та перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Додають розчин 75 (0,157ммоль) у ДМФА. Суспензію перемішують 16 годин при кімнатній температурі, після чого концентрують досуха. Залишок розчиняють DCM та промивають розчином NaHCO₃ (насиченим) та водою. Органічний шар сушать, концентрують та очищають за допомогою хроматографії на колонці з діоксидом кремнію (градієнтне елювання від 100% DCM до суміші 2% MeOH/DCM), одержуючи зазначену у заголовку сполуку (61мг, 0,087ммоль). Чистота за ВЕРХ

більш за 90%. $M+H^+$ 703,23.

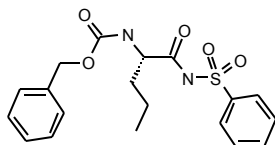
Пример 73



(4R)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролін-N¹-(фенілсульфоніл)-L-норвалінамід (73)

Сполуку 72 витримують у суміші DCM-TFA 2:1 (2мл) протягом 2,5 годин при кімнатній температурі. Розчин випарюють разом з толуолом досуха. Вихід 100%. $M+H^+$ 603,12.

Приклад 74

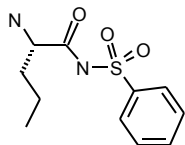


[(1S)-1-

[[фенілсульфоніл)аміно]карбоніл]бутил]-, фенілметилловий ефір карбамінової кислоти, (74)

До перемішаного розчину Z-Nva-OH (150мг, 0,59ммоль) у ТГФ (6 мл) додають CDI (400мг, 2,4ммоль). Суспензію перемішують 30 хвилин при кімнатній температурі з наступним додаванням DBU (200мкл, 1,3ммоль) та розчину бензолсульфонаміда (250мг, 1,59ммоль) у ТГФ (2мл). Суміш перемішують при 60°C протягом 48 годин, після чого концентрують досуха. Залишок розчиняють в MeOH та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (118,5мг, 0,304ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. +Na 412,96.

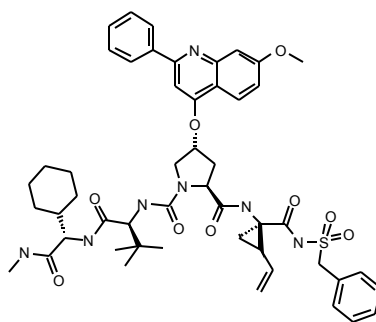
Приклад 75



(2S)-2-аміно-N-(фенілсульфоніл)пентанамід (75)

Сполуку 74 розчиняють у MeOH (5 мл), з наступним додаванням Pd/C та гідруванням протягом 2 годин. Суспензію фільтрують через целіт, промивають MeOH та концентрують досуха, одержуючи зазначену у заголовку сполуку. Вихід 100%. $M+H^+$ 257,3.

Пример 76



1-({1-

[(Циклогексилметилкарбамоїлметил)карбамоїл]-

2,2-диметилпропіл)амід]-2-[(1-

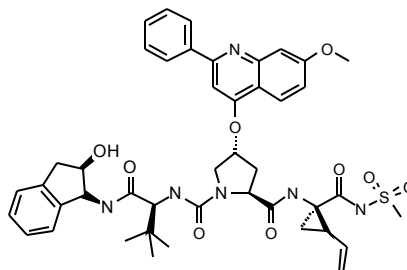
фенілметансульфоніламінокарбоніл-2-

вінілциклопропіл)амід]

4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (76)

До розчину 42 (8,7мг, 0,011ммоль) у хлороформі (1 мл) додають α -толуолсульфонамід (7мг, 0,04ммоль) з наступним додаванням діізопропілетиламіну (21мкл, 0,12ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин та потім при температурі -20°C протягом 30 хвилин. Після чого додають PyBOP (46,5мг, 0,08ммоль) у вигляді твердої речовини. Розчин витримують при температурі -20°C протягом 48 годин. Потім розчин виливають у водний NaHCO₃ (насичений) та промивають водою. Органічний шар сушать, концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,8мг, 0,0049ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 936,26.

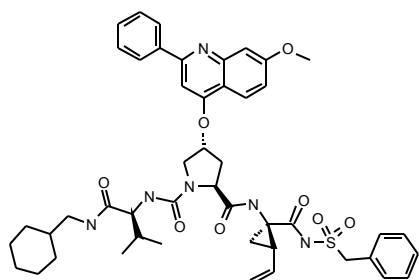
Пример 77



N-(2-гідроксіндан-1-іл)-2-[4-(6-метокси-3-фенілнафталін-1-ілокси)-2-(1-метансульфоніламінокарбоніл-2-вінілциклопропіл)пірролідін-1-іл]-3,3-диметилбутирамід (77)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 76, використовуючи 14 у якості вихідної карбонової кислоти та метансульфонамід замість α -толуолсульфонаміду. Вихід 13%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 839,16.

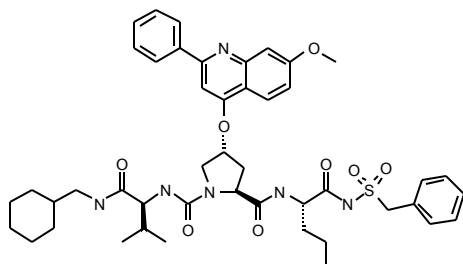
Приклад 78



1-[(1-(Циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропіл)амід], 2-[(1-фенілметансульфоніламінокарбоніл-2-вінілциклопропіл)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (78)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 76, використовуючи 23 у якості вихідної карбонової кислоти. Вихід 2%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 865,28.

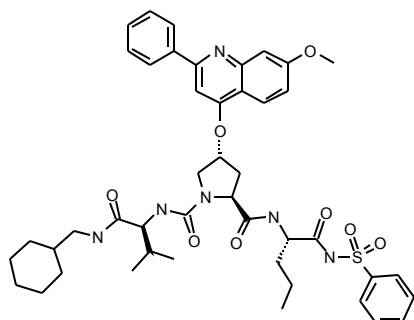
Приклад 79



1-[(1-(Циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропіл)амід], 2-[(1-фенілметансульфоніламінокарбонілбутил)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (79)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 76, використовуючи 52 у якості вихідної карбонової кислоти. Вихід 8%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 855,28.

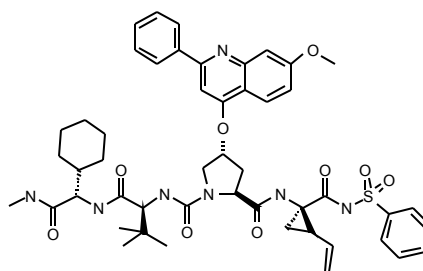
Приклад 80



2-[(1-бензолсульфоніламінокарбонілбутил)амід], 1-[(1-(циклогексилметилкарбамоїл)-2-метилпропіл)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (80)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 76, використовуючи 52 у якості вихідної карбонової кислоти та бензолсульфонамід замість α -толуолсульфонамід. Вихід 21.5%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 841,28.

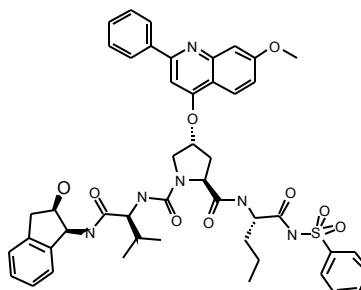
Приклад 81



2-[(1-бензолсульфоніламінокарбоніл-2-вінілциклопропіл)амід], 1-[(1-(циклогексилметилкарбамоїлметил)карбамоїл)-2,2-диметилпропіл)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (81)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 76, використовуючи бензолсульфонамід замість α -толуолсульфонамід. Вихід 26%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 922,23.

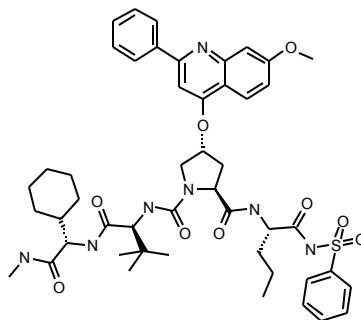
Приклад 82



2-[(1-бензолсульфоніламінокарбонілбутил)амід], 1-[(1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2-метилпропіл)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (82)

До розчину 73 (24,1мг, 0,04ммоль) в DCM (2мл) додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та розчин фосгену у толуолі (50мкл, 0,096ммоль). Після 10 хвилинного перемішування суспензію фільтрують та концентрують досуха. Твердий продукт повторно розчиняють в DCM та додають великий надлишок NaHCO_3 (s) та 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3-метилбутирамід, описаний у прикладі 35, (0,1ммоль). Суспензію перемішують протягом 40 годин при кімнатній температурі. Суспензію фільтрують, концентрують та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (1,6мг, 0,0018ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 877,21.

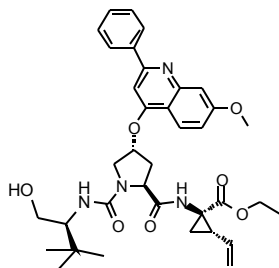
Приклад 83



2-[(1-бензолсульфоніламінокарбонілбутил)амід], 1-[(1-[(циклогексилметилкарбамоїлметил)карбамоїл]-2,2-диметилпропіл)амід] 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (83)

Зазначену у заголовку сполуку одержують як описано в прикладі 82, але використовуючи 21 замість 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3-метилбутирамід. Вихід 2%. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 912,25.

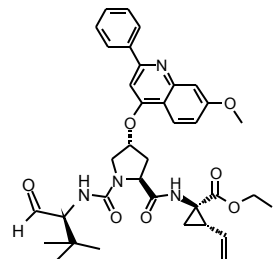
Приклад 84



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[[[(4R,2S)-1-(1-(1S)-гідроксиметил-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (84)

Обробка сполуки 12, як описано для одержання сполуки 13, але з використанням (S)-третлейцінолу замість 2-аміно-N-(2-гідроксиіндан-1-іл)-3,3-диметилбутирамід, дає зазначений у заголовку продукт. $M+H^+$ 645,2.

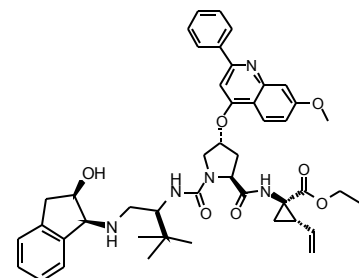
Приклад 85



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[[[(4R,2S)-1-(1-(1S)-формил-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (85)

До перемішаного розчину сполуки 84 (64мг) у дихлорметані додають при температурі навколишнього середовища періодинан Dess-Martin'a (80мг). Через 4 години суспензію фільтрують через лужний оксид алюмінію та концентрують досуха. $M+H^+$ 643,2.

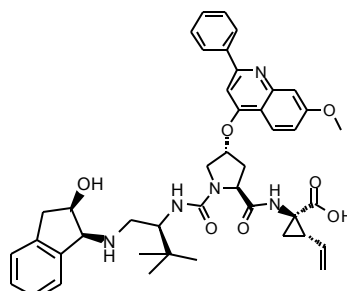
Приклад 86



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[[[(4R,2S)-1-[(1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-іламіно]метил]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (86)

До розчину сполуки 85 у ТГФ (2мл) та НОАс (0,5мл) додають нанесений на полістирол ціано-боргидрид (2,36ммоль/г, 100мг) та (1S,2R)-1-аміноіндан-2-ол (18мг), та перемішують 4 годин. Суміш фільтрують, концентрують та очищають за допомогою ВЕРХ. Чистота за ВЕРХ більш за 90%. $M+H^+$ 776,5.

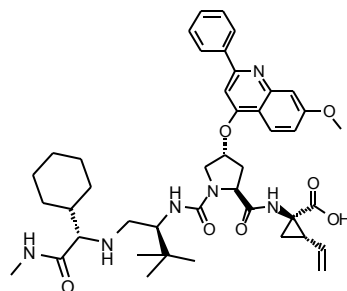
Приклад 87



(1R,2S)-1-[[[(4R,2S)-1-[(1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-іламіно]метил]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (87)

До розчину сполуки 86 у ТГФ (2 мл) та MeOH (1мл) додають 1 N LiOH (0,2мл) та розчин витримують при 60°C протягом 1,5 години. Суспензію нейтралізують 1N HCl до pH 7, концентрують та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи продукт із чистотою за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 748,4.

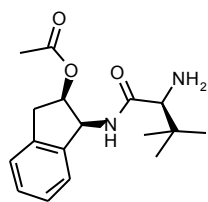
Пример 88



(1R,2S)-1-[[[(4R,2S)-1-[(1S)-циклогексилметилкарбамоїлметил]аміно]метил]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (88)

Обробка сполуки 85, як описано для одержання 86, але із застосуванням 2-аміно-2-циклогексил-N-метилацетаміда (17мг) замість (1S,2R)-1-аміноіндан-2-олу та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в прикладі 87, дає зазначений у заголовку продукт. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 769,5

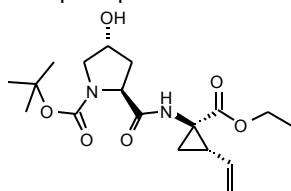
Приклад 89



(1S,2R)-1-((2S)-2-аміно-3,3-диметилбутириламіно)індан-2-іловий ефір оцтової кислоти (89)

Розчин сполуки 17 (4г) витримують у суміші піридин-оцтовий ангідрид 2:1 протягом 30 хвилин. Додають DCM та розчин промивають лимонною кислотою (водною) та NaHCO_3 (водним). Органічний шар концентрують досуха, що дає ацетилований продукт більш за 90% чистоти за ВЕРХ. Отриману сполуку потім витримують у розчині 30% TFA в DCM протягом 1,5 годин та після цього концентрують досуха. Дворазове спільне випарювання з толуолом дає зазначений у заголовку продукт більш за 90% чистоти за ВЕРХ.

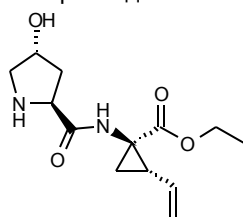
Пример 90



Третбутиловий ефір (2S,4R)-2-((1S,2R)-1-утоксикарбоніл-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-гідроксипіролідін-1-карбонової кислоти (90)

Розчин НАТУ (6 г), діізопропілетиламіну (6,8мл), етилового ефіру (1R,2S)-1-аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (1,5г) та BOC-L-гідроксипроліну (1,6г) у дихлорметані перемішують протягом 1 години. Суміш екстрагують DCM- NaHCO_3 (водн.), сушать та концентрують. Чистота за ВЕРХ близько 90%. $\text{M}+\text{H}^+$ 369,1.

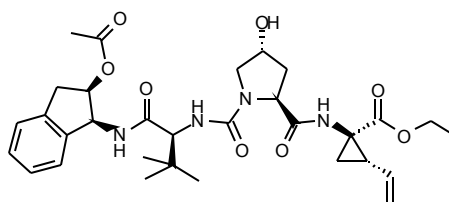
Приклад 91



Етиловий ефір (1S,2R)-1-((2S,4R)-(4-гідроксипіролідін-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (91).

Сполуку 90 витримують в 30% трифтороцтової кислоті у дихлорметані та 1% MeOH протягом 2 годин, після чого концентрують досуха. Залишок повторно розчиняють у дихлорметані, та при перемішуванні додають 1N NaOH до pH 10-11. Органічний шар відокремлюють та концентрують, що дає 1,6г зазначеного в заголовку продукту. Чистота за ВЕРХ близько 90%. $\text{M}+\text{H}^+$ 269,1.

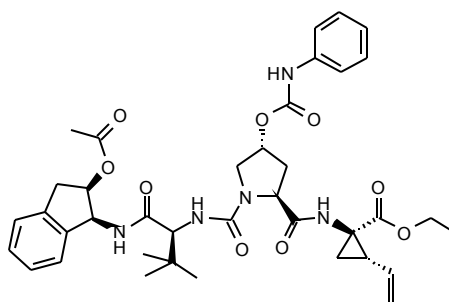
Пример 92



Етиловий ефір (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-ацетоксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-гідроксипіролідін-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (92).

До перемішаного розчину сполуки 89 (1,81г) в ацетонітрилі при температурі 0°C додають твердий NaHCO_3 (800мг) та п-нітрофенілхлоркарбонат (1,2г). Суспензію приводять до температури навколишнього середовища та перемішують ще 30 хвилин. До зазначеної суспензії додають розчин сполуки 91 (1,6г) в ацетонітрилі (5мл), діізопропілетиламін (1мл). Через 10 хвилин отриману суміш концентрують, повторно розчиняють в етилацетаті та промивають K_2CO_3 (водним) та, потім, 0,5 N HCl. Сушать та концентрують, одержуючи продукт більш за 80% чистоти за ВЕРХ. $\text{M}+\text{H}^+$ 599,6.

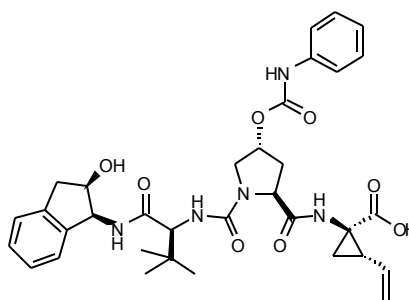
Приклад 93



Етиловий ефір (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-ацетоксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-фенілкарбамоїлоксипіролідін-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (93)

До розчину сполуки 92 (20мг) у DCM та твердому K_2CO_3 (200мг) додають 20% фосген у толуолі (1мл). Через 6 годин суспензію фільтрують та концентрують досуха. До отриманого залишку додають суміш аніліну (30мг), DCM (3мл) та твердого NaHCO_3 (50мг) та перемішують 10 годин. Суміш фільтрують, концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначений у заголовку продукт, більш за 95% чистоти, $\text{M}+\text{H}^+$ 718,6.

Приклад 94

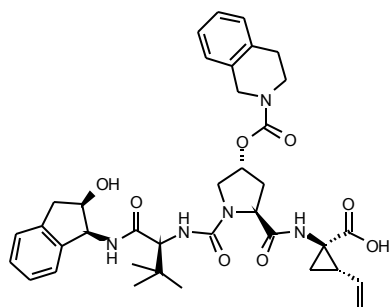


(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-

гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-фенілкарбамоїлоксипірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (94)

До розчину сполуки 93 у суміші ТГФ-МеОН 2:1 (3мл) додають 1N LiOH (0,2мл). Розчин нагрівають до температури 60°C протягом 2 годин. Після охолодження до температури навколишнього середовища додають оцтову кислоту (0,5мл), та розчин концентрують досуха. Отриманий залишок очищають за допомогою ВЕРХ, що дає зазначений у заголовку продукт, більш за 95% чистоти, $M+H^+$ 648,5.

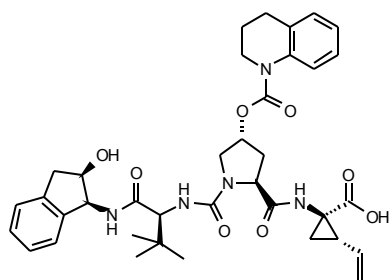
Пример 95



5-((1R,2S)-1-карбоксі-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-1-[1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-3-іловий ефір (5S,3R)-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-карбонової кислоти (95)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням 1,2,3,4-тетрагідроізохіноліну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 688,6.

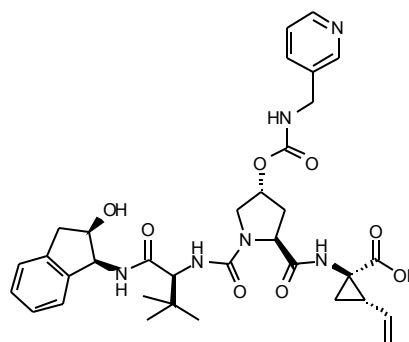
Приклад 96



5-((1R,2S)-1-карбоксі-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-1-[1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-3-іловий ефір (5S,3R)-3,4-дигідро-2H-хінолін-1-карбонової кислоти (96)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням 1,2,3,4-тетрагідрохіноліну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 688,6.

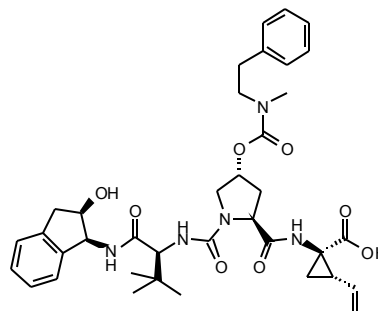
Приклад 97



(1R,2S)-1-(((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(піридин-3-ілметилкарбамоїлокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (97)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням 2-піридин-3-ілетиламіну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 663,5.

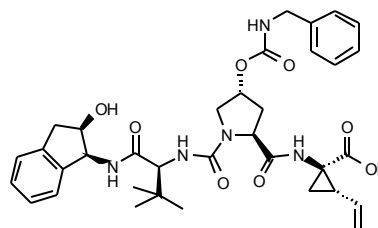
Приклад 98



(1R,2S)-1-(((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(метилфенетилкарбамоїлокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (98)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням N-метилфенетиламіну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 690,6.

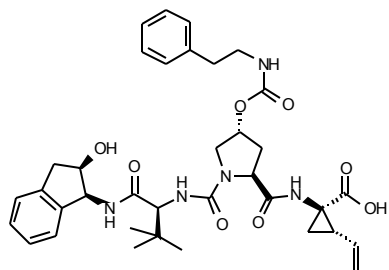
Приклад 99



(1R,2S)-1-(((2S,4R)-4-бензилкарбамоїлокси-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (99)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням бензиламіну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 662,4.

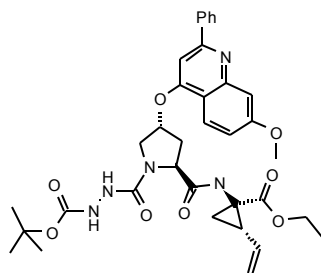
Приклад 100



(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-((1S,2R)-2-гідроксидан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-фенетилкарбамоїлоксипіролідин-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (100)

Обробка сполуки 92, як описано для одержання 93, але із застосуванням фенетиламіну замість аніліну та наступним гідролізом складного етилового ефіру, як описано в приклад 94, у результаті дає вказану у заголовку сполуку. Чистота більш за 90%. $M+H^+$ 676,5.

Приклад 101

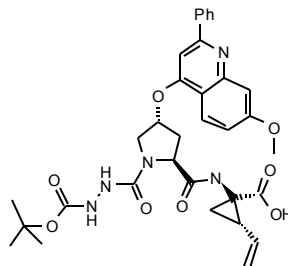


Етиловий ефір (1R,2S)-1-((4R)-1-[[2-(третбутоксикарбоніл)гідразино]карбоніл]-4-[[7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив]аміно)-2-вінілциклопропанкарбоної кислоти (101)

До розчину третбутилкарбазату (0,3ммоль) та п-нітрофенілхлорформіату (0,3ммоль) в ацетонітрилі (6мл) додають гідрокарбонат натрію (0,48ммоль) у вигляді твердої речовини. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 5 годин та потім охолоджують до температури 0°C. Сполуку 62 (0,3ммоль), розчинену в ацетонітрилі (10мл) змішують із диізопропілетиламіном (0,75ммоль) при температурі 0°C та потім додають до попереднього розчину. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та потім концентрують досуха. Залишок розчиняють в DCM та після цього промивають лимонною кислотою, рН 4, з наступним промиванням NaHCO_3 (водним) та водою, сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують та концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в DCM та очищують хроматографією на колонці, яку елюють сумішшю 0,1-0,2% MeOH/DCM, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (101 мг). Чистота більш за 95% за

ВЕРХ, $M+H^+$ 660,1.

Пример 102

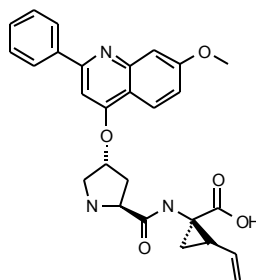


(1R,2S)-1-((4R)-1-[[2-(третбутоксикарбоніл)гідразино]карбоніл]-4-[[7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (159)

Спосіб А: До розчину сполуки 101 (0,0115ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1М LiOH (10 еквівалентів). Розчин витримують при температурі 50° С протягом 60 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури додають HOAc (20 еквівалентів), з наступним додаванням толуолу (2мл), після чого, концентрують досуха. Залишок поглинають MeOH та потім очищують за допомогою ВЕРХ, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (0,7мг). Чистота більш за 95% за ВЕРХ, $M+H^+$ 732,2.

Спосіб В: До розчину третбутилкарбазату (0,07ммоль) та п-нітрофенілхлорформіату (0,07ммоль) в ацетонітрилі (3мл) додають гідрокарбонат натрію (0,112 ммоль) у вигляді твердої речовини. Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2,5 годин та потім охолоджують до 0° С. Сполуку 103 (описану нижче) (0,07ммоль), розчинену в ацетонітрилі (10мл), змішують із диізопропілетиламіном (0,175ммоль) при температурі 0°C та потім додають до попереднього розчину. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та потім концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в MeOH та очищують за допомогою ВЕРХ, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (4,8мг). Чистота більш за 95% за ВЕРХ, $M+H^+$ 632,2.

Пример 103

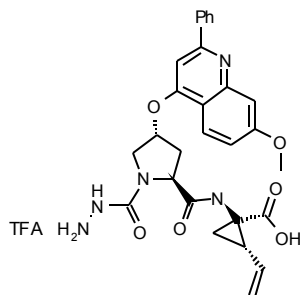


(1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)піролідин-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (103)

До розчину сполуки 12 (0,067ммоль) у суміші ТГФ-МеОН 2:3 (2мл) додають 1М LiOH, 10 еквівалентів. Розчин витримують при температурі 50°C протягом 2,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають HOAc, 20 еквівалентів, з наступним додаванням толуолу (2мл), та потім

концентрують досуха. Залишок поглинають DCM та фільтрують від солей, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,07 ммоль). Чистота більш за 95% за ВЕРХ, $M+H^+$ 474.

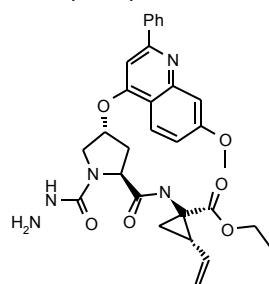
Пример 104



(1R,2S)-1-((4R)-1-(гідразінокарбоніл)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (104)

Сполуку (102) витримують у суміші TFA-DCM 1:2 (3мл) при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додають толуол (1 мл). Зразок спільно випарюють досуха, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (10,5мг) у вигляді солі трифтороцтової кислоти. Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 532.

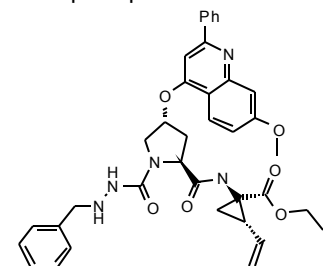
Пример 105



Етиловий ефір (1R,2S)-1-((4R)-1-(гідразінокарбоніл)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (105)

Сполуку 101 (50мг) витримують у суміші TFA-DCM 1:2 (3мл) при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Додають толуол (1 мл). Зразок спільно випарюють досуха, потім поглинають DCM та промивають K_2CO_3 , сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують досуха, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (41,8мг). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 560.

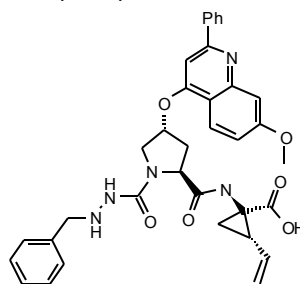
Пример 106



Етиловий ефір (1R,2S)-1-((4R)-1-((2-бензилгідразінокарбоніл)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (106)

До розчину сполуки 105 (0,037ммоль) у суміші MeOH:ТГФ (4:1) додають бензальдегід (0,0448ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Додають комплекс боран-піридин (0,37 ммоль), з наступним додаванням HCl (37%, 400мкл). Розчин перемішують 1,5 години та потім фільтрують та концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в MeOH та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,01ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 650.

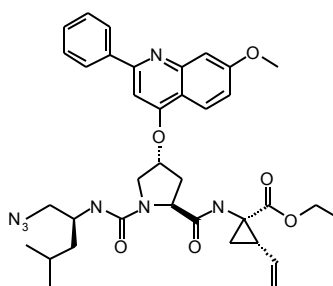
Пример 107



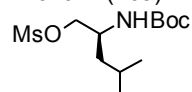
(1R,2S)-1-((4R)-1-[(2-бензилгідразінокарбоніл)-4-[(7-метокси-2-фенілхінолін-4-іл)окси]-L-пролив)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (164107)

До розчину сполуки 106 (0,0101ммоль) у суміші ТГФ-MeOH 2:3 (3 мл) додають 1 М LiOH, 10 кувив. Розчин витримують при температурі 50°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури зразок нейтралізують за допомогою HCl та концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в DCM (2мл) та додають розчин TFA-TES 1:1 (1мл). Суміш перемішують 3 годин при кімнатній температурі та потім концентрують досуха. Сирий продукт розчиняють в MeOH та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (0,6 мг). Чистота за ВЕРХ більш за 95%. $M+H^+$ 622.

Пример 108



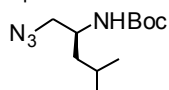
Етиловий ефір (1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-азидометил-3-метилбутилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (108)



i) 2-третбутоксикарбоніламіно-4-метилпентиловий ефір (2S)-метансульфонової кислоти

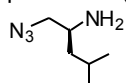
До розчину третбутилового ефіру ((1S)-1-гідроксиметил-3-метилбутил)карбамоїнової кислоти

(25г, 115ммоль) у дихлорметані (500мл), охолодженому на ланзі лід-вода, послідовно додають діізопропілетиламін (35,7г, 276ммоль) та метансульфонілхлорид (15,81г, 138ммоль). Отриманий розчин перемішують протягом ночі, за цей час суміш поступово нагрівається до температури навколишнього середовища. Суміш промивають послідовно водою, 10% лимонною кислотою (водної), водою та насиченим NaHCO_3 (водним), потім сушать Na_2SO_4 та концентрують до коричневого твердого продукту (32,6г, 96%), яку використовують для наступної взаємодії без додаткового очищення.



ii) третбутиловий ефір ((1S)-1-азидометил-3-метилбутил)карбамінової кислоти

Мезилат зі стадії i (32,6г, 110 ммоль) обробляють азидом натрію (21,45г, 330ммоль) у ДМФА при температурі 80°C протягом 24 годин. Розчинник випарюють, залишок поглинають DCM, фільтрують та промивають насиченим NaHCO_3 (водним). Розчин сушать Na_2SO_4 та концентрують до коричневого масла, яке очищають за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт етилацетата та гексана, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (19,55г, 73%).



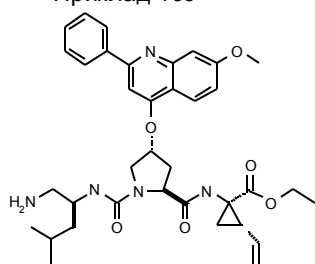
iii) (1S)-1-азидометил-3-метилбутиламін

Третбутиловий ефір ((1S)-1-азидометил-3-метилбутил)карбамінової кислоти (9,64м, 39,78 ммоль) обробляють TFA (30мл) у DCM (150мл) протягом 3 годин, суміш випарюють при зниженому тиску та залишок розчиняють в етилацетаті та промивають водним 1M K_2CO_3 , сушать Na_2SO_4 та концентрують до жовтої рідини (4,55м, 80%).

Сполуку 12 обробляють фосгеном як описано в прикладі 13, що дає відповідну хлоркарбаматну сполуку. Отриманий хлоркарбамат (568мг, 1,13ммоль) розчиняють у розчині DCM-ТГФ (1:1,10мл) та додають (1S)-1-азидометил-3-метилбутиламін (401мг, 2,82ммоль) та великий надлишок NaHCO_3 (s). Отриману суміш перемішують 18 годин, фільтрують та промивають розведеною лимонною кислотою (водною, pH 5). Органічний шар сушать Na_2SO_4 та випарюють, одержуючи необхідний продукт у вигляді ясно-жовтого масла (837мг, 99%), досить чистий для застосування на наступній стадії.

$\text{M}+\text{H}^+$ 670,1.

Приклад 109



Етиловий ефір (1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-амінометил-3-метилбутилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (109)

Розчин 108 (717мг, 1,07ммоль) у ТГФ (25 мл) збовтують разом із ПС-трифенілфосфинової смолою (дифенілфосфинополистирол) (3,24м, 1,65ммоль $\text{PPh}_3/\text{г}$) та метанолом (2,5мл) протягом 78 годин. Суміш фільтрують та полімер промивають багаторазово DCM та метанолом. Об'єднані фільтрати випарюють, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-бежевої твердої пінистої речовини (685мг, 99%) із чистотою понад 95%, як встановлено методом ВЕРХ зі зверненою фазою. $\text{M}+\text{H}^+$ 644,1.

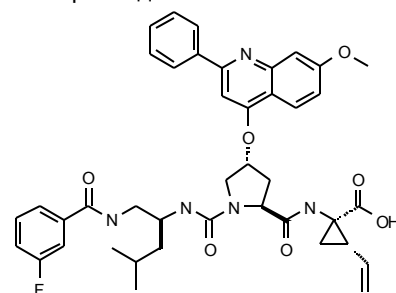
Общая методика 1А одержання сполук 110-116

До розчину ацилхлориду (0,075ммоль) у DCM (0,5мл) додають NaHCO_3 (с.) (60мг, 0,07ммоль) та розчин аміну 109 (25мг, 0,037ммоль) у ТГФ (1мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі, фільтрують та потім збовтують у присутності частково розчинної трисамінової смоли (трис-(2-аміноетил)амінометилполистирол) (3,91ммоль/г, 50мг, 0,2ммоль) протягом 5 годин. Суміш фільтрують та випарюють. Отриманий твердий залишок розчиняють у суміші MeOH -ТГФ (2:1, 1,5мл) та обробляють 1 M LiOH (водн.) (170мкл) при температурі 50°C від 2 до 16 годин. Протікання взаємодії контролюють за допомогою ВЕРХ-МС. Суміш підкислюють оцтовою кислотою та випарюють досуха. Залишок розчиняють у метанолі та очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою.

Загальна методика 1 В одержання сполук 110-116

До кислоти (0,039 ммоль) послідовно додають розчин HATU (14,7мг, 0,039ммоль) у ДМФА (0,5 мл), розчин аміну 109 (20мг, 0,031ммоль) у ДМФА (0,5мл) та діізопропілетиламін (30мкл, 0,155ммоль). Отриману суміш перемішують 16 годин, потім розчинник випарюють, залишок розчиняють в DCM та промивають водою та водним насиченим NaHCO_3 . Розчинник випарюють та залишок розчиняють у суміші метанол-ТГФ (2:1, 1,5мл). Додають 1 M LiOH (водн.) (155мкл) та суміш перемішують при температурі 60° С протягом 3-5 годин. Додають крижану оцтову кислоту (50мкл) та суміш концентрують, розчиняють у метанолі та очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою.

Приклад 110

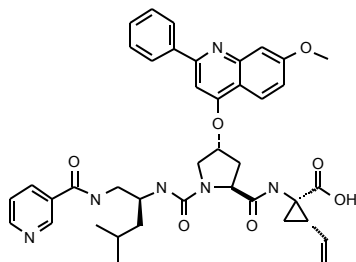


(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-1-[(1S)-1-[(3-

фторбензоїламіно)метил]-3-метилбутилкарбамоїл]-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл)аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (110)

Додержуються загальної методики 1А, використовуючи 3-фторбензоїлхлорид (12мг) у якості ацилхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (13,6мг, 50%). $M+H^+$ 738,1.

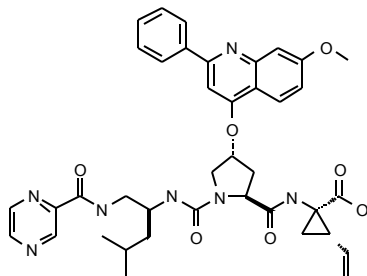
Приклад 111



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-((1S)-3-метил-1-[[[(карбоніл[^]-карбоніл-піридин-3-карбоніл)аміно]метил]бутилкарбамоїл)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (111)

Додержуються загальної методики 1А, використовуючи нікотинοїлхлорид (10,5 мг) у якості ацилхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (10мг, 37%).
M⁺H⁺ 721,1.

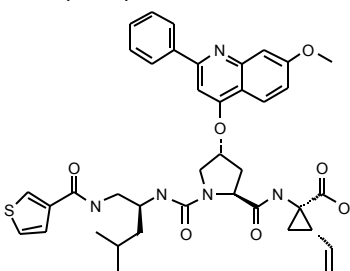
Приклад 112



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-[(1S)-3-метил-1-[[[піразин-2-карбоніл]аміно]метил]бутилкарбамоїл]пірролідин-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (112)

Додержуються загальної методики 1 В, використовуючи піразин-2-карбонову кислоту (5 мг) як кислоту, що у результаті дає вказану у заголовку сполучу у вигляді твердої речовини (5,7мг, 25%). MnH^+ 722,1.

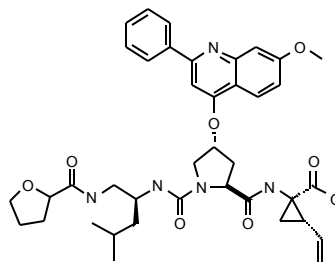
Пример 113



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-((1S)-3-метил-1-[[[тіофен-3-карбоніл]аміно]метил]бутилкарбамоїл)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (113)

Додержуються загальної методики 1А, використовуючи тіофен-3-карбонілхлорид (11 мг), що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (4,3мг, 16%). $M+H^+$ 726,1.

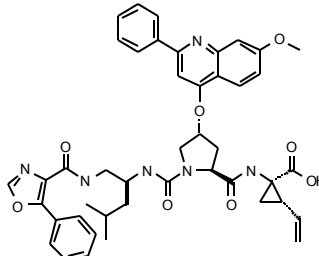
Приклад 114



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-((1S)-3-метил-1-[[[тетрагідрофуран-2-карбоніл]аміно]метил]бутилкарбамоїл)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (114)

Додержуються загальної методики 1В, використовуючи тетрагідрофуран-2-карбонову кислоту (4,5мг) як кислоту, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (7,9 мг, 36%). $M+H^+$ 714,1.

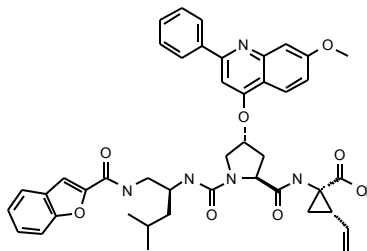
Пример 115



(1R,2S)-1-[[[(2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-[(1S)-3-метил-1-[(5-фенілоксазол-4-карбоніл)аміно]метил]бутилкарбамоїл]пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (115)

Додержуються загальної методики 1В, використовуючи 5-фенілоксазол-4-карбонову кислоту (7,5мг) як кислоту, що у результаті дає вказану у загальному сполуку у вигляді твердої речовини (7,5мг, 31%). $M+H^+$ 787,1.

Пример 116



(1R,2S)-1-{[(2S,4R)-1-((1S)-1-{[(Бензофуран-2-

карбоніл)-аміно]метил}-3-метилбутилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (116)

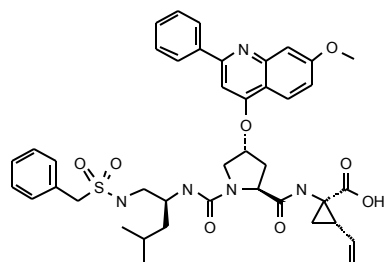
Додержуються загальної методики 1 В, використовуючи бензофуран-2-карбонову кислоту (6,5мг) як кислоту, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (5,4мг, 23%). $M+H^+$ 760,1.

Общая методика 2 одержання сполук 117-119

До розчину сульфонілхлориду (0,075ммоль) в DCM (0,5 мл) додають NaHCO_3 (s) (мг) та розчин аміну 109 (25мг, 0,037ммоль) у ТГФ (1мл). Отриману суміш перемішують при кімнатній температурі 18 годин, фільтрують та потім збовтують частково розчинним трисаміном (трис-(2-аміноетил)амінометилполистирол, 3,91ммоль/г, ~50мг) протягом 5 годин.

Суміш фільтрують та полімер промивають послідовно DCM, ТГФ та метанолом. Твердий залишок, що утвориться при розпарюванні об'єднаних фільтратів, розчиняють у суміші MeOH-тгф (2:1, 1,5мл) та обробляють 1 М LiOH (водн.) (170мкл) при температурі 50° С протягом реакційного часу в межах від 18 годин до одного тижня, залежно від конкретної структури. Взаємодію контролюють методом ВЕРХ-МС. Суміш підкислюють оцтовою кислотою та випарюють досуха. Залишок розчиняють у метанолі та очищають за допомогою ВЕРХ зі зверненою фазою.

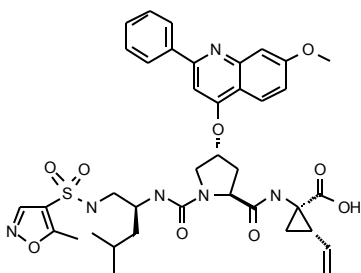
Приклад 117



(1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-((1S)-3-метил-1-(фенілметансульфоніламіно)етил)бутилкарбамоїл]пірролідин-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (117)

Додержуються загальної методики 2, використовуючи α -толуолсульфонілхлорид (14мг) у якості сульфонілхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,9мг, 17%). $M+H^+$ 770,1.

Приклад 118

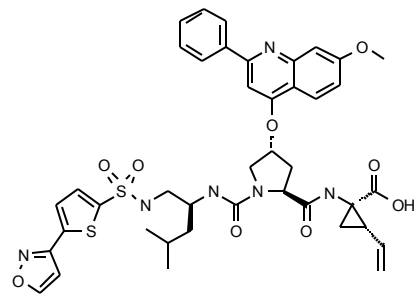


(1R,2S)-1-((2S,4R)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-1-((1S)-3-метил-1-((5-метилізоксазол-4-

сульфоніламіно)метил]бутилкарбамоїл]пірролідин-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (118)

Додержуються загальної методики 2, використовуючи 5-метилізоксазол-4-сульфонілхлорид (14мг) у якості сульфонілхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,6мг, 6%). $M+H^+$ 761,0.

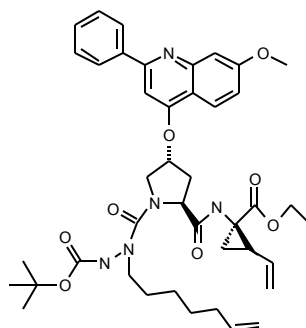
Приклад 119



(1R,2S)-1-((2S,4R)-1-((1S)-1-(5-ізоксазол-3-ілітіофен-2-сульфоніламіно)метил]-3-метилбутилкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (119)

Додержуються загальної методики 2, використовуючи 5-ізоксазол-3-ілітіофен-2-сульфонілхлорид (19мг) у якості сульфонілхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,0мг, 10%). $M+H^+$ 828,98.

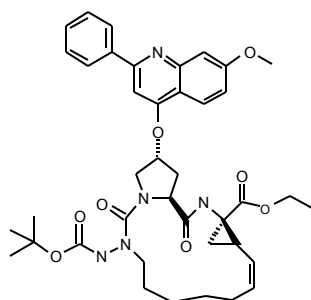
Приклад 120



Етиловий ефір 1-([1-(N'-третбутоксикарбоніл-N-гепт-6-енілгідразинкарбоніл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (120)

Сполуки 12 (200мг, 0,4ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (10мл). Додають чайну ложку гідрокарбонату натрію з наступним додаванням фосгену (1,8мкл, 1,9М у толуолі). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин та фільтрують. Розчинник випарюють та сирій хлорид повторно розчиняють у дихлорметані (10 мл). гідрокарбонат натрію (1 чайна ложка) та третбутиловий ефір N'-гепт-6-енілгідразинкарбонової кислоти (182мг, 0,8ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40 годин та потім фільтрують та очищають хроматографією на діоксиді кремнію (1% метанол у диетиловому ефірі (2% метанол у диетиловому ефірі), що дає чистий зазначений у заголовку продукт (240 мг, 79%).

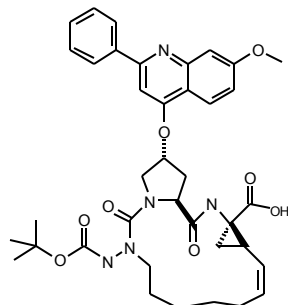
Приклад 121



Етиловий ефір 14-третбутоксикарбоніламіно-18-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,15-діоксо-3,14,16-тріазатрицикло[14.3.0.0*4,6*]нонадец-7-ен-4-карбонової кислоти (121)

Сполуку 120 (200мг, 0,26ммоль) розчиняють у дегазованому дихлорметані (30мл). Потім додають каталізатор Hoveyda-Grubbs'a II генерації (16мг, 0,026ммоль) та суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері аргону протягом ночі. Після чого розчинник випарюють та сирий продукт очищують хроматографією на діоксиді кремнію (1% метанол у диетиловому ефірі), що дає 39мг (20%) зазначеного в заголовку продукту. МС ($M+H^+$) 728,2.

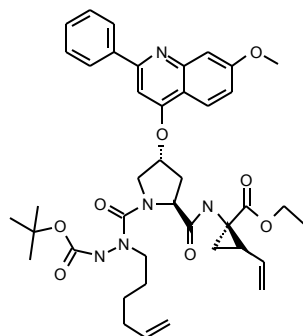
Приклад 122



14-третбутоксикарбоніламіно-18-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,15-діоксо-3,14,16-тріазатрицикло[14.3.0.0*4,6*]нонадец-7-ен-4-карбонова кислота (122)

Сполуку 121 (39мг, 0,054ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (3,5мл), воді (1,75мл) та метанолі (1,75мл). Потім додають гідроксид літію (430мкл, 1М у воді), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Об'єм знижують до половини та додають воду (10мл). Підкислювання (рН=5), з наступною екстракцією хлороформом, у результаті дає 34мг (90%) чистої кислоти 179. МС ($M+H^+$) 700,2.

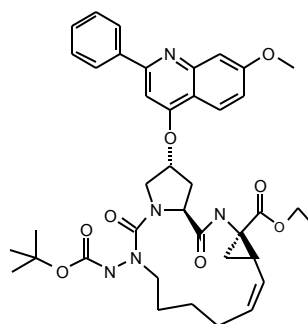
Приклад 123



Етиловий ефір 1-[[1-(N'-третбутоксикарбоніл-N-гекс-5-енілгідазинокарбоніл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (123)

Зазначену у заголовку сполуку одержують із сполуки 12 (800мг, 1,6ммоль) та третбутилового ефіру N'-гекс-5-енілгідазинкарбонової кислоти (620мг, 2,9ммоль) за методикою, яку описано в прикладі 120, що дає 1г (85%). МС ($M+H^+$) 742,37.

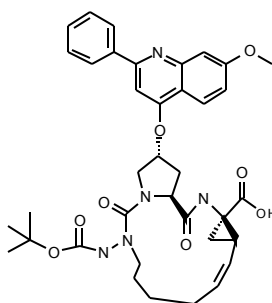
Приклад 124



Етиловий ефір 13-третбутоксикарбоніламіно-17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонової кислоти (124)

Обробка сполуки 123 (400мг, 0,54ммоль) за методикою, яку описано в прикладі 121, дає сирий продукт. Очищення хроматографією на силікагелі (1% метанол у диетиловому ефірі) дають зазначений у заголовку продукт (67мг, 17%). МС ($M+H^+$) 714,29.

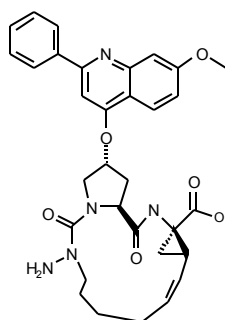
Приклад 125



13-третбутоксикарбоніламіно-17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонова кислота (125)

Зазначену у заголовку сполуку одержують із сполуки 124 (67мг, 0,09ммоль) по тій же методиці, що описано для сполуки 122, що дає 46мг (71%) чистої кислоти. При одержанні цього сполуки хлороформ на стадії екстракції замінюють 1,2-дихлоретаном. МС ($M+H^+$) 686,33.

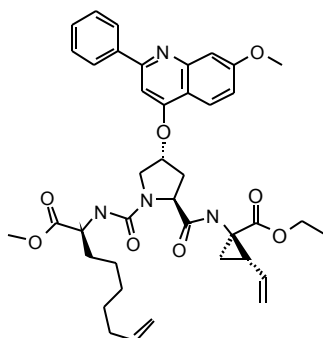
Приклад 126



13-третаміно-17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0.4,6*]октадец-7-ен-4-карбонова кислота (126)

Сполуку 125 (10мг) розчиняють у дихлорметані (4мл). Додають трифторметансульфонову кислоту (4мл), та суміш залишають при температурі 50°C на 6 годин. Розчинник вилучають та залишок промивають ацетонітрилом, що дає 3 мг чистого, зазначеного в заголовку продукту (35%). МС ($M+H^+$) 586,25.

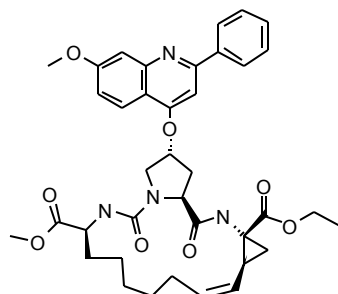
Приклад 127



Етиловий ефір 1-[[1-(1-метоксикарбонілокт-7-енілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (127)

Зазначену у заголовку сполуку одержують із сполуки 12 (380мг, 0,758ммоль) та метилового ефіру 2-амінононан-8-енілкарбонілової кислоти (250мг, 1,89ммоль), використовуючи умови, описані в прикладі 120, що дає чистий продукт (405мг, 75%).

Приклад 128

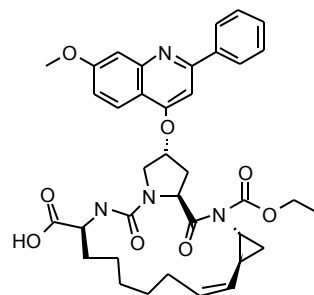


4-етилловий ефір, 14-метилловий ефір 19-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,16-діоксо-3,15,17-тріазатрицикло[15.3.0.0.4,6*]ікоз-7-ен-4,14-дихлоренової кислоти (128)

Сполуки 127 (170мг, 0,2385ммоль) розчиняють у дихлорметані (40мл) та дегазують, барботуя

азот протягом 20 хвилин. Потім додають каталізатор Hoveyda-Grubbs'a II генерації (10мг, 0,016ммоль, 6,7мольн.%), та суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником в атмосфері азоту протягом ночі. Після чого розчинник випарюють, каталізатор та солі вилучають за допомогою флеш-хроматографії (5% метанол у хлороформі), та сирий продукт (120мг, 73% вихід, 85-90% чистота) використовують на наступній стадії. МС ($M+H^+$) 685.

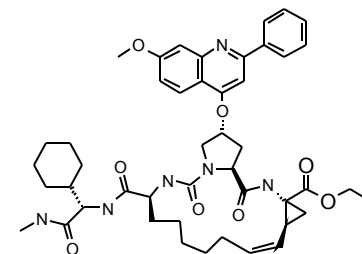
Пример 129



3-етилловий ефір 19-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,16-діоксо-3,15,17-тріазатрицикло[15.3.0.0.4,6*]ікоз-7-ен-3,14-дихлоренової кислоти (129)

Сполуку 128 (120мг, 0,175ммоль) розчиняють у діоксані (9мл) та воді (6мл). Потім додають гідроксид літію (12мг, 0,526ммоль), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Суміш підкислюють оцтовою кислотою до pH=5 та випарюють разом з толуолом. Сирий продукт використовують на наступній стадії. МС ($M+H^+$) 671.

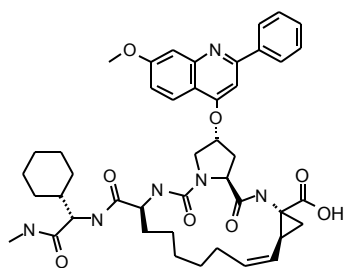
Приклад 130



3-етилловий ефір 14-[(циклогексилметилкарбамоїлметил)-19-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,16-діоксо-3,15,17-тріазатрицикло[15.3.0.0.4,6*]ікоз-7-ен-4-карбонілової кислоти (130)

Сполуку 129 (сире, 100мг), інданоламін (33мг, 0,209ммоль) та основу Hunig'a (DIEA) (0,2 мл) розчиняють у ДМФА (14 мл). Після перемішування при температурі 0°C протягом 10 хвилин додають НАТУ. Реакцію контролюють методом РХ-МС. Через 5 годин конверсія становить 100%. ДМФА та DIEA вилучають у вакуумі. Залишок розподіляють між етилацетатом та водою. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать та концентрують у вакуумі. Вихід сирого продукту становить 120мг, очищення методом ВЕРХ дає 21мг (25%) зазначеного у заголовку продукту. МС ($M+H^+$) 802.

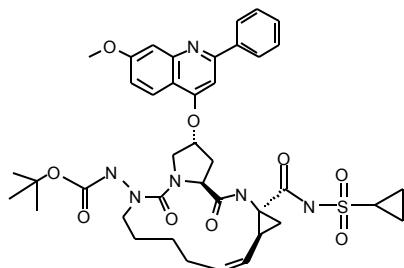
Пример 131



14-[(Циклогексилметилкарбамоїлметил)-19-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,16-діоксо-3,15,17-тріазатрицикло[15.3.0.0*4,6*]ікоз-7-ен-4-карбонова кислота (131)

До розчину складного ефіру 130 (19 мг, 0,024ммоль) у суміші ТГФ (0,2мл) та метанолу (0,3мл) додають розчин LiOH (6мг, 0,237ммоль) в 0,15 мл води. Отриману суміш перемішують при температурі 60°C протягом 3,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додають оцтову кислоту (30 еквівалентів). Суміш випарюють разом з толуолом. Залишок розподіляють між фазами хлороформу та води, водну фазу екстрагують хлороформом та етилацетатом, органічні фази поєднують, сушать над сульфатом натрію та випарюють, одержуючи 15мг чистого продукту. MS ($M+H^+$) 774.

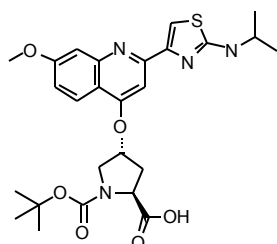
Приклад 132



Третбутиловий ефір [14-циклопропансульфоніламінокарбоніл-17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-13-іл]карбамінової кислоти (132)

До кислоти 125 (19мг, 0,028ммоль) у 0,5мол ДМФА додають 5,5мг (0,044ммоль) DMAP та 10,7мг (0,056ммоль) EDC. Після 6,5 годин перемішування додають 20мг циклопропілсульфонамідів та 0,04мл DBU. Суміш перемішують протягом ночі, підкислюють 5% лимонною кислотою (у воді) та екстрагують етилацетатом. Сушать, випарюють, очищують 5%-10% метанолом у хлороформі (або препаративною РХ-МС), що у результаті дає 8мг зазначеної у заголовку сполуки (37%). MS ($M+H^+$) 783.

Приклад 133

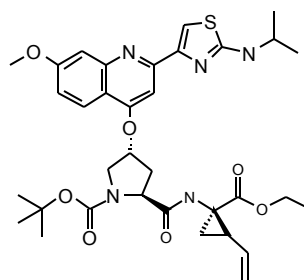


1-третбутиловий ефір 4-[2-(2-

ізопропіламінотіазол-4-іл)-7-метоксихінолін-4-ілокси]пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (133)

До перемішаного розчину N-Вос-транс-4-гідрокси-L-проліну (221мг, 0,96ммоль) у ДМСО додають третбутилат натрію (320 мг, 2,9ммоль). Через 1 годину додають 2-[2-ізопропіламіно]-1,3-тіазол-4-іл]-7-метоксихінолін-4-ол (319мг, 0,96ммоль) та суміш перемішують при температурі 70°C протягом 72 годин. Суміш розбавляють водою та екстрагують етилацетатом. Продукт використовують без додаткового очищення. Вихід 429мг, 85%.

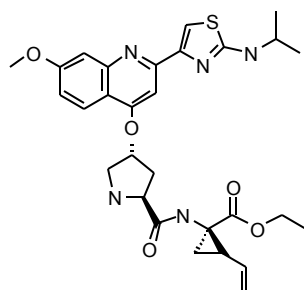
Приклад 134



Третбутиловий ефір 2-(1-утоксикарбоніл-2-вінілциклопропілкарбамоїл)-4-[2-(2-ізопропіламінотіазол-4-іл)-7-метоксихінолін-4-ілокси]пірролідін-1-карбонової кислоти (134)

Сполуки 133 (300мг, 0,56ммоль) піддають взаємодії з етиловим ефіром 1-аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (130мг, 0,84ммоль), як описано в прикладі 11, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (302мг, 80%).

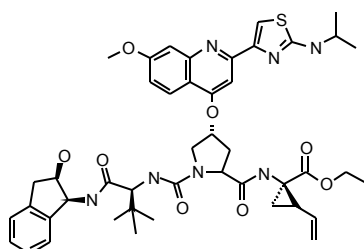
Приклад 135



Етиловий ефір 1-(4-[2-(2-ізопропіламінотіазол-4-іл)-7-метоксихінолін-4-ілокси]пірролідін-2-карбоніл)аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (135)

Сполуки 134 (302мг, 0,45ммоль) обробляють, як описано в прикладі 12, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (195мг, 76%).

Приклад 136

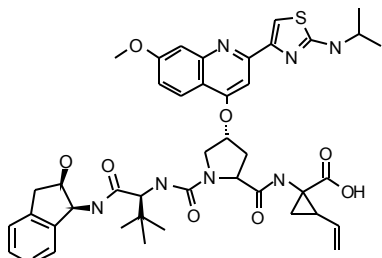


Етиловий ефір 1-({1-[1-(2-гідроксіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-[2-(2-

ізопропіламініотіазол-4-іл)-7-метоксифінолін-4-ілокси]пірролідин-2-карбоніл]аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (136)

Сполуку 135 (80мг, 0,14ммоль) обробляють, як описано в прикладі 13, що у результаті дає зазначений у заголовку продукт (87мг, 72%).

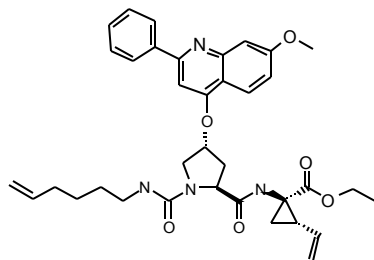
Приклад 137



1-({1-[1-(2-гідроксипіран-1-іл)карбамоїл]-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-[2-(2-ізопропіламініотіазол-4-іл)-7-метоксифінолін-4-ілокси]пірролідин-2-карбоніл]аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (137)

Складний етиловий ефір сполуки 136 (80мг, 0,09ммоль) гідролізують відповідно до методики, описаної в прикладі 14, що у результаті дає зазначений у заголовку продукт. Вихід після препаративної РХ-МС (7,5мг, 10%).

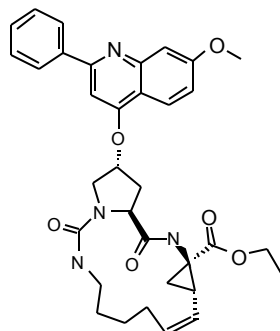
Приклад 138



Етиловий ефір 1-({1-етилкарбамоїл-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно}-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (138)

Здійснення взаємодії сполуки 12 (330мг, 0,66ммоль), фосгену (1,6мл, 1,9М у толуолі, 3ммоль) та гекс-5-еніламінігидрохлориду (500мг, 3,68ммоль) за методикою, яку описано у прикладі 120, у результаті дає чистий, зазначений у заголовку продукт (328мг, 80%), МС ($M+H^+$) 627.

Приклад 139

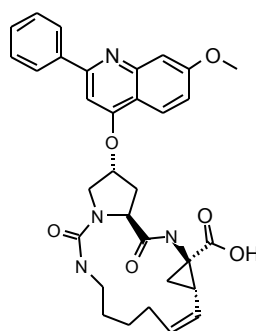


Етиловий ефір 17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-

карбонової кислоти (139)

Сполуку 138 (200мг, моль) розчиняють у дегазованому сухому дихлорметані (200мл), барботують азотом. Потім додають каталізатор Hoveyda-Grubbs'a (другої генерації) (5мг, 2 мольних %), та реакційну суміш нагрівають до температури кипіння зі зворотним холодильником 20 годин в атмосфері азоту. Отриману суміш охолоджують до кімнатної температури та концентрують на роторному випарнику. Речовину у вигляді масла, що утворилася, очищають за допомогою хроматографії на колонці з діоксидом кремнію УМС (суміш етилацетат-толуол від 1:1 до 9:1), що у результаті дає 55мг зазначеного в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини бежевого цвіту. Вихід 29%. МС ($M+H^+$) 599.

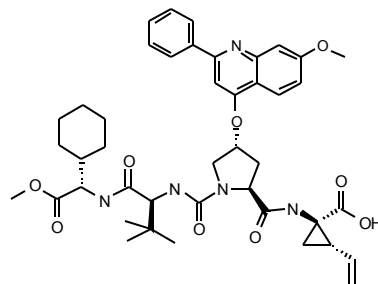
Пример 140



17-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)-2,14-діоксо-3,13,15-тріазатрицикло[13.3.0.0*4,6*]октадец-7-ен-4-карбонової кислоти (140)

Сполуку 139 (55мг, моль) розчиняють у 2мл метанолу, змішують з 3 еквівалентами водного NaOH та нагрівають протягом 2 годин при температурі 60°C у закритій склянці. Потім реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Водяний розчин збирають та підкислюють 1N розчином HCl до pH 2. Отриманий розчин концентрують на роторному випарнику, розчиняють у метанолі та очищають за допомогою препаративної ВЕРХ (суміш ацетонітрил-вода), одержуючи у результаті 34мг зазначеного у заголовку продукту. Вихід 65%. МС ($M+H^+$) 571.

Приклад 141

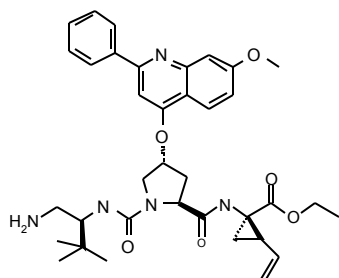


1-({1-([1-етилкарбамоїл-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбамоїл]-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідин-2-карбоніл]аміно-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (141).

Сполуку 103 розчиняють у дихлорметані (3мл) та додають твердий бікарбонат натрію (100мг) та

20% фосген у толуолі (0,1мл). Після 30 хвилин при кімнатній температурі суміш концентрують досуха. Додають метиловий ефір (S)-(2S-2-аміно-3,3-диметилбутириламіно)циклогексаної кислоти (12мг в 2мл дихлорметану). Після 3 днів перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш фільтрують, концентрують досуха та очищають за допомогою препаративної ВЕРХ-МС, що у результаті дає зазначений у заголовку продукт (4,4мг). $M+H^+$ 784,7.

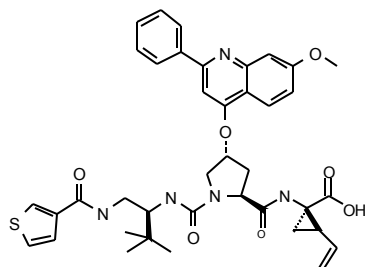
Приклад 142



Етиловий ефір 1-([1-(1-амінометил-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (142)

Зазначену у заголовку сполуку одержують із сполуки 12 (1,22г, 2,43ммоль), застосовуючи методику, яку описано для одержання сполуки 108, але використовуючи 2-третбутоксикарбоніламіно-3,3-диметилбутиловий ефір метансульфонові кислоти замість 2-третбутоксикарбоніламіно-4-метилпентилового ефіру метансульфонові кислоти на стадії і) прикладу 165. Відновлення азиду, як описано у прикладі 109, у результаті дає вказану у заголовку сполуку (1,49м, 95%). Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 644,2.

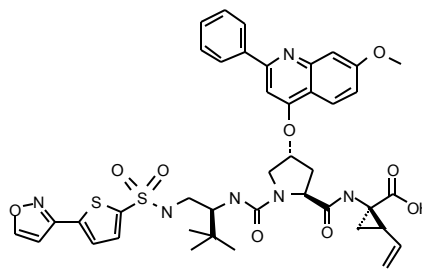
Приклад 143



1-([1-(2,2-диметил-1-([тіофен-3-карбоніл]аміно)метил)пропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (143)

Сполуку 142 (100мг, 0,155ммоль) піддають взаємодії відповідно до загальної методики 1А одержання сполук 110-116, використовуючи тіофен-3-карбонілхлорид (28,5мг, 0,194ммоль) у якості ацилхлорида, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (45мг, 40%). Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 726.

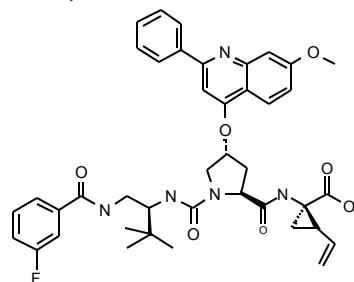
Приклад 144



1-([1-(1-([5-ізоксазол-3-ілтіофен-2-сульфоніламіно)метил]-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (144)

Сполуку 142 (25мг, 0,039ммоль) піддають взаємодії відповідно до загальної методики 1А одержання сполук 110-116, використовуючи 5-ізоксазол-3-ілтіофен-2-сульфонілхлорид (14,5мг, 0,058ммоль) у якості ацилхлорида, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,8мг, 6%). Чистота за ВЕРХ >94%, $M+H^+$ 829.

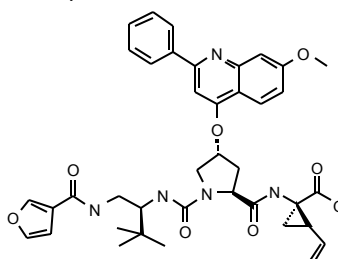
Приклад 145



1-([1-(3-фторбензоїламіно)метил]пропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (145)

Сполуку 142 (25мг, 0,039ммоль) піддають взаємодії відповідно до загальної методики 1А одержання сполук 110-116, використовуючи 3-фторбензоїлхлорид (12,3мг, 0,078ммоль) у якості ацилхлорида, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,1мг, 14%). Чистота за ВЕРХ більш за 94%, $M+H^+$ 738.

Приклад 146

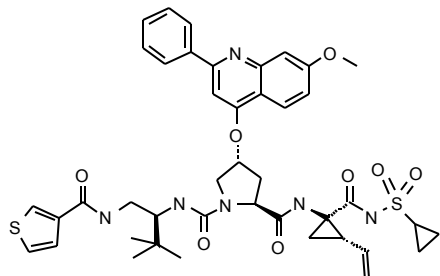


1-([1-(1-([фуран-3b-карбоніл]аміно)метил]-2,2-диметилпропілкарбамоїл)-4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-2-карбоніл]аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (146)

Сполуку 142 (25мг, 0,039ммоль) піддають взаємодії відповідно до загальної методики 1В одер-

ження сполук 110-116, використовуючи 3-фуранову кислоту (5,5мг, 0,049ммоль) у якості ацилхлориду, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (4,1мг, 14%). Чистота за ВЕРХ більш за 99%, $M+H^+$ 710.

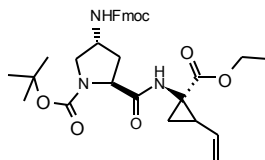
Приклад 147



2-[(1-циклопропансульфоніламінокарбоніл-2-вінілциклопропіл)амід], 1-[(2,2-диметил-1-[(тіофен-3-карбоніл)аміно]метил)пропіл]амід 4-(7-метокси-2-фенілхінолін-4-ілокси)пірролідін-1,2-дикарбонової кислоти (147)

До розчину сполуки 143 (42,2мг, 0,058 ммоль) у хлороформі (3 мл) додають циклопропілсульфонамід (14мг, 0,116ммоль), з наступним додаванням дізопропілетиламіну (60,5мкл, 0,17ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин та потім при температурі -20°C протягом 30 хвилин. Потім додають RuBOP (121мг, 0,116ммоль) у вигляді твердої речовини. Розчин витримують при температурі -20°C протягом 10 днів. Після чого розчин виливають у водний NaHCO_3 (насичений) та промивають водою. Органічний шар сушать, концентрують та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,3мг, 0,0028ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 830.

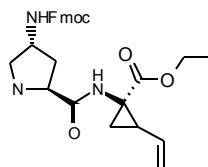
Приклад 148



Третбутиловий ефір Fmoc-4-аміно-2-(1-утоксикарбоніл-2-вінілциклопропілкарбамоїл)пірролідін-1-карбоциклічної кислоти (148)

(2S,4R)-Fmoc-4-аміно-1-Вос-пірролідін-2-карбонову кислоту (5,3г, 11,8ммоль) розчиняють в DCM (100мл), додають, послідовно NATU (4,94г, 12,99ммоль), DIEA (4,63мл, 26,57ммоль) та етиловий ефір вінілциклопропілгліцину (2,26г, 11,81ммоль). Суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі та потім розбавляють DCM (50мл), промивають лимонною кислотою (10% водний розчин), водою, NaHCO_3 (насичений водний розчин) та водою. Органічну фазу сушать над Na_2SO_4 та концентрують, одержуючи тверду пінисту речовину бежевого кольору (8,11г), яку очищують за допомогою хроматографії на колонці із силікагелем, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (7,14г, 12,11ммоль).

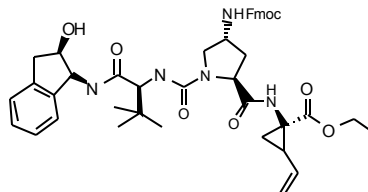
Приклад 149



Етиловий ефір 1-[(Fmoc-4-амінопірролідін-2-карбоніл)аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (149)

Сполуку 148 (3,65г, 6,04ммоль) обробляють розчином TFA/DCM (10мл TFA, 50мл DCM) протягом 2,5 годин та потім концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (2,99г, 6,12ммоль).

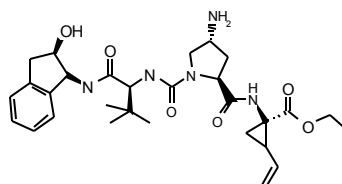
Приклад 150



Етиловий ефір 1-[(Fmoc-4-аміно-1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-2-карбоніл)аміно]-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (150)

Похідне амінопроліну 149 (2,96г, 6,04ммоль) перемішують разом з фосгеном (1,93М у толуолі, 4мл, 7,55ммоль) протягом 10 хвилин. Розчинники та надлишок фосгену випарюють. Залишок розчиняють в DCM (30мл) та додають трет-Буг-аміноінданол (1,9г, 7,24ммоль) у вигляді розчину в DCM (30мл), з наступним додаванням NaHCO_3 (2г). Суміш перемішують протягом 48 годин, потім розбавляють DCM, промивають водою, 10% лимонною кислотою та NaHCO_3 (насиченим водним розчином), сушать над Na_2SO_4 та випарюють досуха. Залишок очищують за допомогою хроматографії на колонці, суміш EtOAc-рексан 0-30%, що у результаті дає вказану у заголовку сполуку (1г, 1,3ммоль).

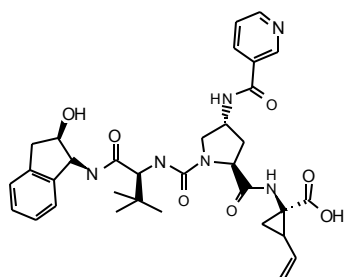
Пример 151



Етиловий ефір 1-(4-аміно-1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-2-карбоніл)аміно)-2-вінілциклопропанкарбонової кислоти (151)

Сполуку 150 (595мг, 0,765ммоль) розчиняють у ДМФА (20мл) та обробляють Si-піперазином (0,08ммоль/г, 4,78г, 3,82ммоль) протягом 48 годин. Діоксид кремнію фільтрують, один раз промивають ДМФА та потім декількома порціями DCM. Розчинники випарюють, та залишок очищують за допомогою хроматографії на колонці, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (170мг, 0,3ммоль).

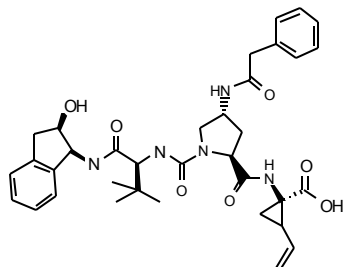
Приклад 152



1-({1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-[(піридин-3-карбоніл)аміно]пірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (152)

До перемішаного розчину сполуки 151 (35мг, 0,064ммоль) у DCM (1мл), додають DNA (0,12ммоль, 19мкл) та нікотиноїлхлоридгідрохлориду (0,12ммоль, 17мг). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім додають частково розчинний трисамін та перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після фільтрування розчин промивають лимонною кислотою (10% водний розчин) та NaHCO_3 (насичений водний розчин), органічну фазу сушать над Na_2SO_4 та концентрують. Залишок розчиняють у суміші ТГФ : MeOH (2:1, 1,5 л). Додають LiOH (1N водного розчину, 3,2ммоль, 320мкл). Розчин перемішують при температурі 60° С протягом 24 годин. Додають оцтову кислоту та потім концентрують. Залишок розчиняють у MeOH та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку (19,5мг, 0,03ммоль). Чистота за ВЕРХ >98%, $\text{M}+\text{H}^+$ 633,1.

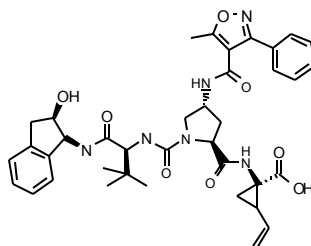
Приклад 153



1-({1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-фенілацетамінопірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (153)

Застосовуючи методику, яку описано в прикладі 152, але використовуючи фенілацетилхлорид замість нікотиноїлхлоридгідрохлориду, одержують зазначену у заголовку сполуку (12,7мг, 0,019ммоль). Чистота за ВЕРХ більш за 90%, $\text{M}+\text{H}^+$ 646,1.

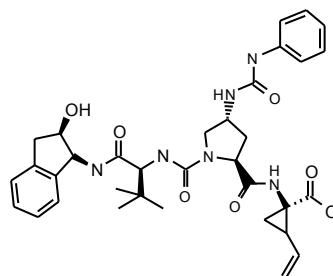
Приклад 154



1-({1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-[(5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбоніл)аміно]пірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (154)

Застосовуючи методику, яку описано в прикладі 152, але використовуючи 5-метил-3-фенілізоксазол-4-карбонілхлорид замість нікотиноїлхлоридгідрохлориду, одержують зазначену у заголовку сполуку (3,6мг, 0,0055ммоль). Чистота за ВЕРХ >98%, $\text{M}+\text{H}^+$ 713,1.

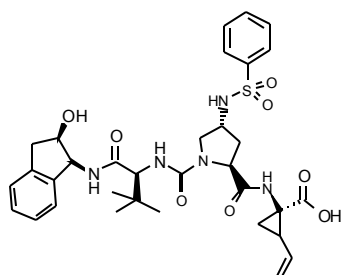
Приклад 155



1-({1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(3-фенілуреїдо)пірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (155)

До перемішаного розчину сполуки 151 (30мг, 0,054ммоль) у суміші ацетонітрил:дихлорметан (2:1, 3мл) додають триетиламін (0,0648ммоль, 9мкл) та фенілізоціанат (0,0648ммоль, 7мкл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, додають метанол (1мл) та потім концентрують. Залишок розчиняють у метанолі та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи складноєфірну сполуку у вигляді білої твердої речовини (32,7мг, 0,047ммоль), Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $\text{M}+\text{H}^+$ 675,31. 1N водного розчину LiOH (0,47ммоль, 475мкл) додають до складного ефіру, розчиненого у суміші ТГФ:MeOH (2:1). Реакційну суміш перемішують при температурі 50° С протягом 15 хвилин та потім при температурі 8°С протягом 12 годин, з наступним додаванням оцтової кислоти (0,98ммоль, 53мкл) та концентрацією. Залишок розчиняють в MeOH та очищають за допомогою ВЕРХ, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (3,8мг, 0,006ммоль), Чистота за ВЕРХ >98%, $\text{M}+\text{H}^+$ 675,31.

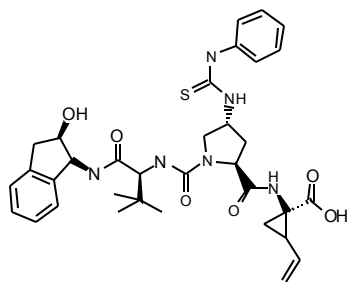
Приклад 156



1-(4-бензолсульфоніламіно)-1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]пірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (156)

До перемішаного розчину сполуки 151 (30мг, 0,054ммоль) у DCM (2мл) послідовно додають DIEA (0,0648ммоль, 11,5мкл) та фенілсульфонілхлорид (0,0648ммоль, 11,51мкл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин та потім концентрують. Залишок розчиняють в MeOH та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи складноефірну сполуку у вигляді білої твердої речовини (17,9мг, 0,0257ммоль), Чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 696,24. 1N водного розчину LiOH (0,25ммоль, 257мкл) додають до складного ефіру, розчиненого у суміші ТГФ:MeOH (2:1). Реакційну суміш перемішують при температурі 50°C протягом 1,5 годин, після чого додають оцтову кислоту (0,98ммоль, 53мкл). Розчин концентрують. Залишок розчиняють в DCM та промивають водою; водну фазу підкислюють до pH 5 та потім екстрагують дихлорметаном та етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 та концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7,1мг, 0,01ммоль), Чистота за ВЕРХ >98%, $M+H^+$ 668,19.

Пример 157



1-[[1-[1-(2-гідроксиіндан-1-ілкарбамоїл)-2,2-диметилпропілкарбамоїл]-4-(3-фенілтіоуреїдо)пірролідін-2-карбоніл}аміно)-2-вінілциклопропанкарбонова кислота (157)

До перемішаного розчину сполуки 151 (30мг, 0,054ммоль) у ацетонітрилі (3мл), послідовно додають TEA (0,0648ммоль, 9мкл) та фенілтіоізоціанат (0,0648ммоль, 7,8мкл). Розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин та потім концентрують. Залишок розчиняють в MeOH та очищують за допомогою ВЕРХ, одержуючи складноефірну сполуку у вигляді білої твердої речовини (22,7мг, 0,0328ммоль), чистота за ВЕРХ більш за 95%, $M+H^+$ 691,2. 1N водного розчину LiOH (0,33 ммоль, 328 мкл) додають до складного

ефіру, розчиненого у суміші ТГФ:MeOH (2:1). Реакційну суміш перемішують при температурі 50°C протягом 2,5 годин, після чого додають оцтову кислоту (0,98ммоль, 53мкл). Розчин концентрують. Залишок розчиняють у дихлорметані та промивають водою, водну фазу екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні фази сушать над Na_2SO_4 та концентрують, одержуючи зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (7,2мг, 0,01ммоль), Чистота за ВЕРХ >98%, $M+H^+$ 663,26.

Испити

Доцільно проводити випробування сполук даного винаходу на активність у відношенні NS3-протеази флавівірусу, такого як HCV, використовуючи стандартні *in vitro* (ферментативні) випробування або аналізи клітинних культур.

Корисним випробуванням є аналіз на реплікон Bartschlager'a, описаний у Європейському патенті EP 1043399. Альтернативний аналіз на реплікон описаний у Міжнародній публікації WO 03054416.

Зручним ферментативним аналізом, який включає інгібування повного NS3 гепатиту C, є по суті такий, що [описаний у публікації Poliakov, 2002 Prot Expression & Purification 25 363 371]. Скорочено, гідроліз депсипептидного субстрату Ac-DED (Edans) EEAuΨ[COO]ASK(Dabcy)-NH₂ (AnaSpec, SanJose, USA), оцінюють спектрофлуориметрично у присутності пептидного кофактору KKGWIVGRIVLSGK, як [описано у публікації Landro, 1997 Biochem 36 9340-9348]. Фермент (1нм) інкубують у буферному розчині, такому як 50мМ HEPES, pH 7,5, 10мМ DTT, 40% гліцерин, 0,1% н-октил-β-D-глюкозид, з 25мкМ кофактору та інгібітору, приблизно при температурі 30°C протягом 10 хвилин, після чого взаємодію ініціюють додаванням субстрату, як правило, 0,5мкМ субстрату. Інгібітори звичайно розчиняють у ДМСО, обробляють ультразвуком протягом 30 секунд та струшують. Між вимірами розчини звичайно зберігають при температурі -20°C.

Альтернативний ферментативний аналіз описаний у Міжнародній публікації WO 0399316 та базується на пептидному аналізі за методом FRET з використанням комплексу NS3 HCV/4A-протеаза. Ціль даного випробування *in vitro* складається в оцінці інгібування комплексів NS3 HCV-протеази, які одержують з BMS, H77C або J4163 штамів, як описано нижче, за допомогою сполук даного винаходу. Цей аналіз дозволяє встановити, наскільки ефективні сполуки даного винаходу в інгібуванні протеолітичної активності HCV.

Сироватку крові забирають у HCV-інфікованого пацієнта. Генно-інженерний зразок повного кДНК генома HCV (BMS штам) збирають із фрагментів ДНК, отриманих за допомогою зворотної транскрипції-PCR (RT-PCR) РНК сироватки з використанням праймерів, обраних на основі гомології між іншими штамми генотипу 1a. З визначення повної послідовності геному, генотип I був віднесений до HCV-ізоляту відповідно до класифікації Simmonds et al. [дивися, публікацію P Simmonds, KA Rose, S Graham, SW Chan, F McOmish, BC Dow, EA Follet, PL Yap and H Marsden, J. Clin. Microbiol., 31(6), 1493-1503 (1993)]. Показано, що амінокислотна послідовність

неструктурної області, NS2-5B, більш ніж на 97% ідентична Іа генотипу HCV (H77C) та на 87% ідентична генотипу Іb (J4L63). Інфекційні клони, H77C (генотип Іа) та J4L6S (генотип Іb), можуть бути отримані від R. Purcell (NIH), та послідовності опубліковані у Genbank [AAB67036, дивися, Yanagi, M., Purcell, R. H., Emerson, S. U. and Bukh. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 94 (16) 8738-8743 (1997); AF054247, дивися, Yanagi, M., St Claire, M., Shapiro, M., Emerson, S.U., Purcell, R.H. and Bukh, Virology 244 (1), 161 (1998)].

Штами BMS, H77C та J4L6S з стандартними для одержання рекомбинантних комплексів NS3/4A-протеази. Кодований ДНК рекомбинантний комплекс NS3 HCV/4A-протеаза (амінокислоти 1027-1711) для цих штамів обробляють, як описано у публікації P. Gallinari et al. [дивися, Gallinari P, Paolini C, Brennan D, Nardi C, Steinkuhler C, De Francesco R. Biochemistry. 38 (17): 562032, (1999)]. Коротко, солюбілізуючий кінцевий три-лізин приєднують до області, що кодує, до 3'-кінця 30 NS4A. Цистеїн у положенні P1 сайту розщеплення NS4A-NS4B (амінокислота 1711) заміняють на гліцин, для попередження протеолітичного розщеплення вільного кінця лізину. Крім того, мутація цистеїн-серія може бути зведена за допомогою методу PCR у положення амінокислоти 1454 для попередження автолітичного розщеплення з домені гелікази NS3. Варіантний фрагмент ДНК може бути клонований у бактеріальний експресуючий вектор рЕТ21b (Novagen), та комплекс NS3/4A експресований у штам *Escherichia coli* BL21 (DE3) (Invitrogen) відповідно до протоколу, наведеному у публікації P. Gallinari et al. [дивися, Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, De Francesco R., J Virol. 72 (8):6758-69 (1998)], з відповідними змінами. Скорочено, експресія NS3/4A може бути індукована за допомогою 0,5мМ ізопропіл-бета-D-тіогалактопіранозиду (IPTG) за 22 години при температурі 20°C. Типова ферментація (101) дає приблизно 30г сирової клітинної маси. Клітини ресуспендують у буфері лізину (10мл/г), до складу якого входять: N-(2-гідроксиетил)піперазин-N'-(2-етансульфонова кислота) (HEPES) 25мМ, рН 7,5, гліцерин 20%, хлорид натрію (NaCl) 500мМ, Тритон-X100 0,5%, лізоцим 1мкг/мол., хлорид магнію (MgCl₂) 5мМ, DnaseI 1мкг/мл, бета-меркаптоетанол (BME) 5мМ, інгібітор протеази - вільна етилендіамінтетраоцтова кислота (EDTA) (Roche), гомогенують та інкубують протягом 20 хвилин при різних умовах. Гомогенат обробляють ультразвуком та освітлюють шляхом ультрацентрифугування при 235000g протягом 1 години при температурі 4°C.

До супернатанту додають імідазол до кінцевої концентрації 15мМ, та рН доводять до 8. Екстракт сирового білка завантажують на колонку, що містить нікель-нітрилотрикуксу кислоту (Ni-NTA), попередньо врівноважену буфером В (25n-t 2 0 HEPES, рН 3, 20% гліцерин, 500мМ NaCl, 0,5% Тритон-X100, 15мМ імідазол, 5мМ BME). Пробу вводять при швидкості потоку 1мл/хвилина. Колонку промивають за допомогою буфера С у розмірі 15 об'ємів колонки (такий же, як буфер В, за винятком 0,2% Тритон-X100). Білок елюють за допомогою

буфера D у розмірі 5 об'ємів колонки (такий же, як буфер С, за винятком 200мМ імідазолу).

Фракції, що містять комплекс NS3/4A-протеаза, поєднують та завантажують на знеособлювальну колонку Saperdex-S200, попередньо врівноважену буфером D (25мМ HEPES, рН 7,5, 20% гліцерин, 300мМ NaCl, 0,2% Тритон-X100, 10мМ BME). Пробу зводять при швидкості потоку 1мл/хвилина. Фракції, що містять комплекс NS3/4A-протеаза 30, поєднують та концентрують приблизно до 0,5мг/мл. Чистота комплексів NS3/4A-протеаза, отриманих зі штамів BMS, H77C та J4L6S, відповідно до оцінки за методом SDS-PAGE та мас-спектрометричного аналізу, як правило, становить понад 90%.

Фермент звичайно зберігають при температурі -80°C, розморожують на льоді та розбавляють перед вживанням аналітичним буфером. Субстратом, який використовується для аналізу на комплекс NS3/4A-протеаза, звичайно є RET S1 (деспептидний субстрат резонансного переносу енергії; AnaSpec, Inc. cat # 22991) (FRET-пептид), описаний у публікації Talani et al., Anal. Biochem. 240(2): 6067 (1996). Послідовність цього пептиду з основному заснована на природному сайті розщеплення NS4A/NS4B, за винятком існування складноэфірного сполучного містка замість амідного зв'язку при сайті розщеплення. Пептидний субстрат інкубують з одним із трьох рекомбинантних комплексів NS3/4A, у відсутності або у присутності сполуки даного винаходу, та утворення флуоресцентного реакційного продукту спостерігається в реальному масштабі часу при використанні Cytofluor Series 4000. Реагентами, які використовуються, є наступні: HEPES та гліцерин (Ultrapur), що поставляють GIBCO-BRL. Диметилсульфоксид (DMCO), що поставляє Sigma. Бета-меркаптоетанол, що поставляє Bio Rad.

Аналітичний буфер: 50мМ HEPES, рН 7,5; 0,15М NaCl; 0,1% тритон; 15% гліцерин; 10мМ BME. Субстрат: 2мкМ канцева концентрація (з 2мМ вихідного 2 0 розчину у DMCO, що зберігається при температурі -20°C). NS3 HCV/4A типа Іа (Іb), 2-3нМ кінцева концентрація (з 5мМ вихідного розчину у 25мМ HSPES, рН 7,5, 20% гліцерин, 300мМ NaCl, 0,2% тритон-X100, 10мМ BME). Для сполук з ефективністю, що наближається до межі чутливості аналізу, аналіз може бути зроблений більш чутливим за допомогою додавання 50мкг/мл BSA до аналітичного буфера та/або зниженням кінцевої концентрації протеази до 300пМ.

Аналіз доцільно здійснювати в 95-чашечковому полістироловому чорному планшеті від фірми Falcon. Кожна чашечка містить 25мкл комплексу NS3/4A-протеаза у аналітичному буфері, 50мкл сполуки даного винаходу у суміші 10% DMCO/аналітичний буфер та 25мкл субстрату в аналітичному буфері. Контроль (без сполуки) також одержують на такому не аналітичному планшеті. Ферментативний комплекс змішують із сполукою або контрольним розчином, звичайно, за 1 хвилину до ініціації ферментативної реакції шляхом додавання субстрату. Аналітичний планшет звичайно зчитують відразу ж, використовуючи спектрофотометр, такий як Cytofluor Series 4000

(Perspective Biosystems). Прилад доцільно встановлювати з режим виміру випущення на 340nm та збудження на 490nm при 25°C. Взаємодії звичайно протікають приблизно 15 хвилин.

Інгібування у відсотках може бути розраховане з використанням наступного рівняння.

$$100 - [(dF_{inh}/dF_{con}) \times 100],$$

де d являє собою зміну флуоресценції щодо лінійної ділянки кривої. Виконують припасування нелінійної кривої до експериментальних даних інгібування-концентрація, та 50% афективну концентрацію (IC₅₀) розраховують із застосуванням програмного забезпечення, такого як Excel XI-fit software, використовуючи рівняння:

$$y = A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D))$$

Зручні ферментативні аналізи, засновані на принципі резонансного переносу енергії флуоресценції (FKST), що викликає спектроскопічний відгук на подію розщеплення NS4A/4B, який каталізується серин-протеазою NS3 HCV. Активність звичайно вимірюють методом безперервного флуорометричного аналізу при довжині хвилі збудження 355nm та довжині хвилі випущення 500nm. Початкова швидкість може бути встановлена з 10-хвилинного безперервного зчитування зростаючих інтенсивностей флуоресценції, як результату події розщеплення NS4A/4B, який каталізується серин-протеазою NS3.

Альтернативний ферментативний аналіз може бути виконаний у такий спосіб:

Матеріали

Рекомбінантний повний фермент NS3 HCV може бути отриманий, як зазначено у публікації Poliakov et al Protein Expression & purification 25 (2002) 363-371.

Кофактор NS4A, що має звичайно послідовність амінокислот KKGWIVGRIVLSGK (випускається промислово), в основному, одержують у вигляді 10mM вихідного розчину у ДМСО.

FKET-субстрат (Ac-Asp-Glu-Asp(SDANS)-Glu-Glu-Abu-([COO]Ala-Ser-Lys(DABCYL)-NH₂, MW 1543,60, що поставляє AnaSpec RETS1, CA. USA), Звичайно одержують у вигляді 1,61mM вихідного розчину у ДМСО. Аліквоти (50мкл/ампула) варто обернути алюмінієвою фольгою для захисту від прямих сонячних променів та зберігати при температурі -20°C.

Стандартну сполуку - 1,H-1725 з послідовністю AcAsp-D-Gla-Leu-Ile-Cha-Cys, MW 830,95, що поставляє BACHEM, Switzerland, звичайно одержують у вигляді 2mM вихідного розчину у ДМСО та зберігають в аліквотах при температурі -20°C.

1 M буфер HEPES, що поставляє Invitrogen Corporation, зберігають при 20°C.

Гліцерин, що поставляє Sigma, 99% чистоти.

CHAPS, 3-[(3-холомідопропіл)диметиламмоний]-1-пропансульфонат, що поставляє Research Organics, Cleveland, OH44125, USA. MW 614,90 DTT, DL-дитіотреїтол (Реактив Клеланда: DL-DTT), 99% чистоти, MW 154,2, зберігання при температурі 4°C.

ДМСО, що поставляє SDS, 13124 Peypin, France. 99,5% чистоти.

TRIS, надчистий (TRIS-(гідроксиметиламінометан) , що поставляє ICN Biomedicals Inc.

N-додецил-(-D-мальтозид, мінімум 98%, що поставляє Sigma, зберігання при температурі -20°C.

Устаткування

Титраційні мікропланшети (white dinipate, ThermoLab Systems, кат. №9502890)

Піпетки Eppendorf.

Піпетка Biohit, багаторазового дозування.

Висхідний флуориметр, парні фільтри, збудження 355nm, випущення 500nm.

Метод

Експериментальна методика:

10mm вихідні розчини сполук одержують у ДМСО. Вихідні розчини зберігають при кімнатній температурі, під час тестування, та переводять в умови -20°C для тривалого зберігання.

Аналітичний буфер А:

50mM буфер HSPES, pH=7,5, 40% гліцерин, 0,1% CHAPS

Зберігання: кімнатна температура

10mM DTT (зберігання в аліквотах при температурі -20°C, та свіже розведений для кожного експерименту)

Аналітичний буфер В:

25mM TRIS, pH 7,5, 0,15M NaCl, 10% гліцерин, 0,05% н-додецил-(-D-мальтозид

5mM DTT (зберігання в аліквотах при температурі -20°C, та свіже розведений для кожного експерименту)

Експериментальна послідовність:

Одержання реакційного буфера (для одного планшета, 100 взаємодій) (буфер А)

1. Приготувати 2500мкл аналітичного буферу (HEPES, р=7,5, 40% гліцерин та 0,1% CHAPS у деіонізованій воді. Додати DTT до кінцевої концентрації 10мг (свіже приготовлений для кожної серії).

2. Швидко розморозити протеазу NS3

3. Додати 13,6мкл протеази NS3 та 13,6мкл NS4A-пептиду, та ретельно перемішати. Залишити суміш на 15 хвилин при кімнатній температурі.

4. Якнайшвидше, помістити вихідний розчин ферменту назад у рідкий азот або охолодити до температури -80°C.

Одержання реакційного буфера (для одного планшета, 100 взаємодій) (буфер В)

5. Приготувати 9500мкл аналітичного буфера (TRIS, pH=7,5, 0,15M NaCl, 0,5mM EDTA, 10% гліцерин та 0,05% н-додецил-(-D-мальтозид у деіонізованій воді. Додати DTT до кінцевої концентрації 5mM (свіже приготовлений для кожної серії).

6. Швидко розморозити протеазу NS3

7. Додати 27,2мкл протеази NS3 та 13,6мкл NS4A-пептиди, та ретельно перемішати. Залишити суміш на 15 хвилин при кімнатній температурі.

8. Якнайшвидше, помістити вихідний розчин ферменту назад у рідкий азот або охолодити до температури -80°C.

Одержання розчину інгібітор/стандартна сполука

Виконати серію зі 100 послідовних розведень інгібіторів за допомогою ДМСО до кінцевих конче-

нтрацій 10, 1, 0,1, 0,01 та 0,001мкМ. Кінцева концентрація у ДМСО у 100мкл загального реакційного обсягу дорівнює 1%.

Виконати серію зі 100 послідовних розведень стандартної сполуки, N-1725, за допомогою ДМСО до кінцевих концентрацій 120, 60, 30, 15, 7,5 та 3,75нМ.

Для кожної серії необхідні вісім контрольних чашечок з ферментом.

Контрольні чашечки вміщують 95мкл буфера (без PR NS3), 1мкл ДМСО та 5 кл субстрату.

Одержання FRET-субстрату

Розбавити вихідний розчин субстрату (1,61мМ) аналітичним буфером до 40мкМ робочого розчину. Уникати дії світла.

Аналітична послідовність

Використовують 96-чашачковий клінічний планшет, загальний аналізований об'єм кожної чашечки дорівнює 100мкл.

1. Додати 9мкл аналітичного буфера до кожної чашечки

2. Додати 1мкл розчину інгібітор/стандартна сполука

3. Виконати попередню інкубацію протягом 30 хвилин при кімнатній температурі.

4. Ініціювати взаємодію додаванням 5мкл 40мкМ розчину субстрату (кінцева концентрація 2мкМ)

5. Безупинно зчитувати протягом 20 хвилин при збудженні = 355нм та випускненні = 500нм, здійснюючи моніторинг зростаючої флуоресценції за хвилину.

6. Побудувати криву прогресії (у межах лінійної ділянки 8-10 тимчасових крапок) та визначити тангенс кута нахилу, що відповідає початкової швидкості, для кожної окремої концентрації інгібітору.

7. Розрахувати % інгібування для контролю з ферментом.

Обробка результатів

Результат виражають через % інгібування при повній концентрації (100-й контроль) або значення K_i у нМ або мкМ.

Розрахунок відсотка інгібування

Початкову швидкість визначають 10-хвилинним безперервним зчитуванням зрослих інтенсивностей флуоресценції, як результату події розщеплення, яка каталізується протеазою NS3. Зміна тангенса кута нахилу для інгібітору у порівнянні з ферментативним контролем дає % інгібування при певній концентрації.

Продуктування вірусу, що інгібується

				125×SIC
				25×SIC→
				5×SIC
				Відсутність сполуки
		25×SIC		
		5×SIC→		
		SIC		
		Відсутність сполуки		
SIC→	Відсутність сполуки			
Прохід 1	Прохід 2	Прохід 3	Прохід 4	Прохід 5

Альтернативні способи оцінки активності мутантів, що «вислизнули» від ліків, включають оде-

Розрахунок K_i .

Дані для всіх інгібіторів обробляють, виходячи із припущення, що виконуються правила конкурентного інгібування.

Значення IC_{50} розраховують із величин інгібування для ряду концентрацій інгібітору. Розраховані значення використовують у наступному рівнянні:

$$K_i = IC_{50} / (1 + S/K_m)$$

Побудову графіка здійснюють за допомогою двох програм розрахунку: Grafit та Graphpad.

Різні сполуки даного винаходу, наведені вище у прикладах, характеризуються значеннями IC_{50} у діапазоні від 1нМ до 6,9мкМ та значеннями ED_{50} у діапазоні від суб-мікромольних до мікромольних.

Резистентні профілі мутантів, що «вислизнули» від ліків, та швидкість розвитку резистентності

Культури репліконів у планшетах для мікротитрування можуть бути використані для визначення швидкості розвитку резистентності та вибірки мутантів, що «вислизнули» від ліків. Сполуки, які тестуються, вводять при концентраціях, близьких до ED_{50} використовуючи, скажемо, по S дублікатів на концентрацію. Після відповідного періоду інкубації репліконів визначають активність протеази у супернатанті або лізованих клітинах.

Здійснюють наступну методику послідовного пасування культур. Вірус, відтворений при концентрації випробуваного сполуки, що у результаті дає більш ніж 50% активності протеази, що відповідає інтактним зараженим клітинам (SIC, вихідна концентрація інгібітору), пересівають, для одержання свіжих культур реплікону. Аліквоту, скажемо, по 15мкл супернатанта від кожного з восьми дублікатів, переносять до клітин реплікону без сполуки, яка випробується, (контроль) та до клітин зі сполукою, яка випробується, при тій же концентрації й, додатково, при двох відповідно п'ятикратно перевищуючих концентраціях. (Дивися таблицю нижче).

Коли вірусний компонент репродукування реплікону (наприклад, обумовлений по активності протеази HCV) допускається при найбільшій нетоксичній концентрації (5-40мкМ), зміст 2-4 паралельних чашечок збирають та розширюють, одержуючи матеріал для наступного аналізу та перехресної резистентності.

Ключ:

Дозволений ріст вірусу

ржання мутантного ферменту, що несе характерну мутацію, для застосування з стандартних визна-

ченнях Кі, зазначених вище. Наприклад, Міжнародна публікація WO 04/039970 описує конструкції, що дозволяють одержувати протеази HCV, що містять 155, 156 та/або 168 мутанти, що «вислизнули» від ліків, які виникають при селекції BILN-2061 та VX-950. Такі конструкції можуть бути потім рекомбіновані у вектори репліконів на місці замість дикого типу протеази, що, таким чином, дозволяє легко визначити аналізом на клітинах, чи а дана сполука активною по відношенню до мутантів, що «вислизнули» від ліків.

Метаболізм Р450

Метаболізм сполук даного винаходу за допомогою основних ізоформів цитохромної системи людини Р450 доцільно здійснювати на заражених бакуловірусом клітинах комах, трансформованих

гистогематином людини Р450 кДНК (суперсоми) Gentest Corp. Woburn USA.

Випробувані сполуки, при концентраціях 0,5, 5 та 50мкМ, інкубують у присутності суперсомів, сверхпродукуючих різні ізоформи гистогематину Р450, включаючи СYP1A2 + редуктаза Р450, СYP2A6 + редуктаза Р450, СYP2C9-Arg 144 + редуктаза Р450, СYP2C19 + редуктаза Р450, СYP2D6-Val 374 + редуктаза Р450 та СYP3A4 + редуктаза Р450, результати дублюють. Інкубати містять фіксовану концентрацію гистогематину Р450 (наприклад, 50пмолей), інкубацію здійснюють протягом 1 години. Залучення даного ізоформа в метаболізм сполуки, яку випробують, визначають кількісно методом УФ-ВЕР хроматографії вимірюючи зникненню вихідної сполуки.