



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123836** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 207/08** (2006.01)**C07D 207/09** (2006.01)**C07D 401/04** (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**A61K 31/454** (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

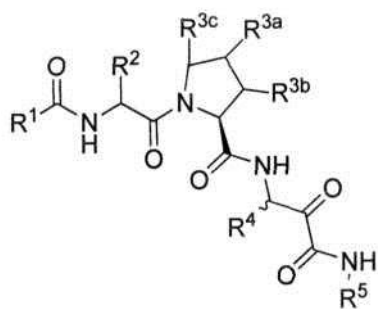
(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2019 00589**
(22) Дата подання заявки: **15.06.2017**
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: **10.06.2021**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **62/352,965**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.06.2016**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US**
(41) Публікація відомостей про заявку: **11.03.2019, Бюл.№ 5**
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: **09.06.2021, Бюл.№ 23**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **PCT/US2017/037773, 15.06.2017**

(72) Винахідник(и):
**Чен Остін Чіх-Ю (US),
Гомез Роберт (CA),
Обалла Рената Марселла (CA),
Повелл Девід Ендрю (CA),
Роппе Джеффри Роджер (US),
Зідерс Томас Йон (US),
Шенг Тао (CA)**
(73) Володілець (володільці):
**ОРІОН ОФТАЛЬМОЛОДЖІ ЛЛС,
c/o Ophthotech Corporation, One Penn Plaza,
35th Floor, New York, NY 10119, United
States of America (US)**
(74) Представник:
**Пахаренко Олександр Володимирович,
реєстр. №136**
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
**US 2014/294763 A1 (BABINE ROBERT
EDWARD [US], et al.), 02.10.2014
WO 2016/100555 A1 (INCEPTION 4 INC
[US]), 23.06.2016
US 7964624 B1 (COTTRELL KEVIN M. [US],
et al.), 21.06.2011
US 5948886 A (PEET NORTON P. [US], et
al.), 07.09.1999
US 2007/032433 A1 (SAKSENA ANIL K. [US],
et al.), 08.02.2007
WO 2005/087731 A1 (SCHERING CORP
[US], et al.), 22.09.2005
SELLANES, D. et al., "Preparation and
biological evaluation of key fragments and
open analogs of scleritodermin A",
Tetrahedron, (2010), vol. 66, no. 29, pages
5384 - 5395**

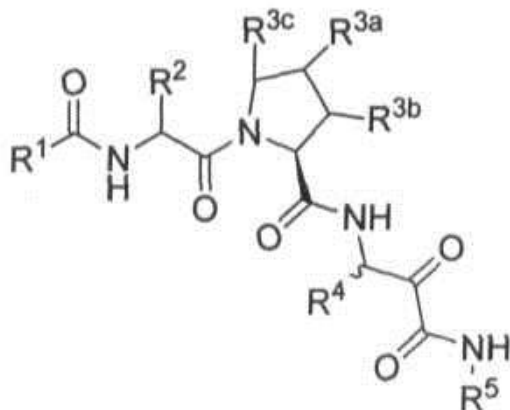
UA 123836 C2**(54) АЛІФАТИЧНІ ПОХІДНІ ПРОЛІНАМІДУ****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових аліфатичних похідних пролінамідів формули I



I

та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів солі та проліків, прийнятних для попередження (наприклад затримки виникнення або зменшення ризику розвитку) та лікування (наприклад контролю, полегшення, або уповільнення прогресування) вікової макулярної дегенерації (AMD) та пов'язаних із нею захворювань очей. Дані захворювання включають суху AMD, вологу AMD, географічну атрофію, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, поліпoidну хоріоїдальну васкулопатію, та дегенерацію клітин сітківки або фоторецепторів. Винахід, розкритий в даному документі, крім того, стосується способів попередження, уповільнення прогресування, та лікування сухої AMD, вологої AMD, та географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпoidної хоріоїдальної васкулопатії та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів, які включають: введення терапевтично ефективної кількості сполуки за винаходом. Сполуки за винаходом являють собою інгібітори HTRA1. Таким чином, сполуки за винаходом є прийнятними для попередження та лікування широкого діапазону захворювань, опосередкованих (повністю або частково) HTRA1. Сполуки за винаходом також є прийнятними для інгібування активності протеази HTRA1 в оці або локусі артриту або пов'язаного стану.



(I)

Галузь винаходу

Представлене розкриття стосується нових аліфатичних похідних пролінаміду, фармацевтичних композицій, яка містить такі нові сполуки, а також способів попередження та лікування вікової макулярної дегенерації (AMD) та пов'язаних із нею захворювань очей.

5 Опис відповідного рівня техніки

Вікової макулярної дегенерації (AMD) є головною причиною серйозної втрати зору у людей віком старше 60 років. Вік є основним фактором ризику виникнення AMD: ймовірність розвитку AMD збільшується втричі після віку старше 55. Багато факторів, однак, сприяють ймовірності того, що у людини розвиватиметься AMD.

10 Як узагальнено в WO 2001/006262, умови "навколишнього середовища" можуть модулювати швидкість, з якою у індивідуума розвивається AMD або тяжкість захворювання. Світловий вплив був запропонований як можливий фактор ризику, оскільки AMD найбільш сильно впливає на жовту пляму, на яку вплив світла є високим. (Дивіться Young, R. W. (1988), *Surv. Ophthalmol.* 32(4), 252-69; Taylor, H. R. et al., (1990), *Trans. Amer. Ophthalmol. Soc.* 88, 163-73; Schachar W. (1992), *Exs.* 62, 280-98). Кількість часу, проведеного на відкритому повітрі, пов'язане з підвищеним ризиком хоріоїдальної неоваскуляризації у чоловіків, та носіння капелюхів та/або сонцезахисних окулярів пов'язано зі зниженням частоти м'яких друзів (Cruickshanks, K. et al., (1993), *Arch. Ophthalmol.*, 111, 514-518). Крім того, показано, що випадкове опромінення мікрохвильовим випромінюванням пов'язане з розвитком численних друзів (Lim, J. et al., (1993), *Retina.* 13, 230-3). Видалення катаракти та легка пігментація райдужної оболонки також повідомлялися як фактор ризику в деяких дослідженнях (Sandberg, M. et al., (1994), *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 35(6), 2734-40). Це говорить про те, що: 1) очі, схильні до катаракти, можуть мати більше шансів розвинути AMD; 2) хірургічний стрес видалення катаракти може в результаті призвести до підвищеного ризику розвитку AMD через запалення або інші хірургічні чинники; або 3) катаракта запобігає надмірному опроміненню світла від падіння на жовту пляму та певною мірою є профілактичним засобом для AMD. Хоча можливим є те, що темна пігментація райдужної оболонки може захистити жовту пляму від легкого пошкодження, важко розрізнити пігментацію райдужної оболонки самостійно та інші, спів-сегрегуючі генетичні фактори, які можуть бути фактичними чинниками ризику.

30 Куріння, стать (жінки піддаються більшому ризику), ожиріння та повторне вплив УФ-випромінюванням також збільшують ризик розвитку AMD.

Нещодавно було виявлено, що низка однонуклеотидних поліморфів HTRA1 (SNP) є пов'язаною з підвищеним ризиком розвитку AMD. Дивіться, наприклад, WO 2008/013893 A2, WO 2008/067040 A2 та WO 2008/094370 A2. Дані SNP включають rs11200638, rs10490924, rs3750848, rs3793917 та rs932275. Зокрема, виявлено, що алель ризику rs11200638 є пов'язаним з підвищеною експресією мРНК та протеїну HTRA1, та HTRA1 є присутнім в друзях у пацієнтів з AMD. (Дивіться Dewan et al., (2006), *Science* 314:989-992; Yang et al., (2006), *Science* 314:992-993). Дані розкриття забезпечують доказ того, що HTRA1 є важливим чинником в AMD та його прогресуванні.

40 В широкому розумінні, існують дві форми AMD: сухий AMD та вологий AMD. Суха форма є більш поширеною та становить 85-90 % пацієнтів з AMD, та, як правило, в результаті не призводить до сліпоти. При сухій AMD, (також називається не неоваскулярна AMD або неексудативна AMD) друзі з'являються в жовтій плямі ока, клітини в жовтій плямі гинуть, та зір стає розмитим. Суха AMD може прогресувати в три стадії: 1) рання, 2) проміжна, та 3) запущена суха AMD. Суха AMD може також прогресувати у вологу AMD протягом будь-якої з даних стадій.

45 Волога AMD (також називається неоваскулярною або ексудативною AMD), є пов'язаною з патологічною неоваскуляризацією заднього сегмента. Неваскуляризація заднього сегмента (PSNV), виявлена при ексудативній AMD, характеризується як патологічна хоріоїдальна неоваскуляризація. Просочування з аномальних кровоносних судин, які утворюються в даному процесі, пошкоджує жовту пляму та погіршує зір, в кінцевому рахунку призводить до сліпоти.

50 Кінцева стадія AMD характеризується повною дегенерацією нейросенсорної сітківки та нижнього пігментного епітелію сітківки в макулярній області. Запущені стадії AMD можуть бути поділені на географічну атрофію (GA) та ексудативну AMD. Географічна атрофія характеризується прогресуючою атрофією пігментного епітелію сітківки (RPE). Хоча GA зазвичай вважається менш серйозною, ніж ексудативна AMD, тому що її початок є менш раптовим, на сьогоднішній день жодне лікування не було ефективним щодо зупинки або уповільнення її прогресування.

55 В даний час лікування сухої AMD включає введення антиоксидантних вітамінів та/або цинку. Наприклад, в одному з досліджень Національного інституту очей (the National Eye Institute) оцінювали композицію, яка містить вітамін С, β -каротин, оксид цинку та оксид міді.

Лікування вологої AMD також є потрібним. Доступні лікарські препарати для терапії включають: бевацизумаб (Avastin®, Genentech, CA), ранібізумаб (Lucentis®, Genentech, CA), пегаптаніб (Macugen® Bausch & Lomb, NJ) та афліберсепт (Eylea®, Regeneron, NY). У кожному випадку лікарський засіб вводять в око. Ін'єкції можна повторювати кожні чотири-вісім тижнів, щоб підтримувати сприятливий вплив лікарського засобу. Ті, у кого спостерігається позитивний результат, можуть частково відновити зір, оскільки кровоносні судини скорочуються та рідина під сітківкою всмоктується, що дозволяє клітинам сітківки відновити деякі функції.

Фармакологічної терапії для лікування макулярного набряку, пов'язаного з AMD, бракує. На даний момент стандартом догляду є лазерна фотокоагуляція, яка використовується для стабілізації або усунення макулярного набряку та затримує прогресування до пізньої стадії захворювання. Лазерна фотокоагуляція може зменшити ішемію сітківки, руйнуючи здорові тканини та тим самим зменшуючи метаболічні потреби; вона також може модулювати експресію та продукування різних цитокінових та трофічних факторів. На даний момент не існує способів лікування для попередження втрати зору після того, як суха AMD входить в запущену стадію. Також не існує визначених способів попередження прогресування сухої AMD в запущену стадію, іншого, ніж уникнення та/або зменшення факторів ризику та використання дієтичних добавок, які не можуть гарантувати або на які не можна покладатися щодо припинення прогресування AMD. Таким чином, існує потреба в терапевтичних засобах, які можуть лікувати суху AMD та запобігати прогресуванню сухої до вологої AMD.

Сполука (1-{3-циклогексил-2-[нафтален-2-карбоніл]-аміно}-пропіоніл)-піролідін-2-карбонової кислоти [5-(3-циклогексилуреїдо)-1-дигідроксиборанілпентил]амід є розкритою в Grau, S. et. al., (2006), J. Biol. Chem., 281(10):6124-6129 та в WO 2012/078540 (ідентифікована в зазначеному документі як NVP-LB976) як інгібітор HTRA1.

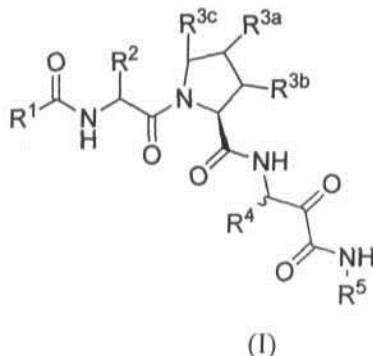
На додаток до AMD, низка публікацій описує потенційну роль HTRA1 та захворювання, включаючи ангіоматозну проліферацію сітківки (Ohkuma, Y., et al., (2014) Clin. Ophthalmol., 8:143-8), фовеомакулярну проліферацію (Chowers, I., et al., (2015) Progress in Retinal and Eye Research, 47:64-85), захворювання опорно-рухового апарату, включаючи остеоартрит, дегенерацію хребетного диска, ревматоїдний артрит, м'язову дистрофію та остеопороз (Taiden, A.N. and Richards, P.J. (2013) Am. J. Pathology, 182(5): 1482-8), та лікування аутологічних хондроцитів до внутрішньосуглобової імплантації (Ollitrault, D. et al., (2015) Tissue Engineering, Part C Spots, 21 (2):133-47). Таким чином, інгібітор HTRA1 може демонструвати терапевтичну користь в даних додаткових показаннях.

Суть винаходу

Представлене розкриття стосується нових аліфатичних похідних пролінамідів формули I, та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів солей та проліків, фармацевтичних композицій, які містять сполуку формули I, а також способів попередження та лікування вікової макулярної дегенерації (AMD) та пов'язаних із нею захворювань очей, які включають введення пацієнту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I. Дані захворювання включають, але не обмежуються цим, суху AMD, вологу AMD, географічну атрофію, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, поліпоїдну хоріоїдальну васкулопатію, та дегенерацію клітин сітківки або фоторецепторів. Сполуки за представленим розкриттям представляють собою інгібітори HTRA1, та є корисними в попередженні та лікуванні захворювань, опосередкованих (повністю або частково) HTRA1. Сполуки за представленим розкриттям також є корисними в інгібуванні активності протеази HTRA1 в оці або локусі артриту або пов'язаного стану.

Детальний опис переважних варіантів здійснення

В першому варіанті здійснення представлене розкриття передбачає сполуки формули (I):



або їх фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват солі або проліки, в якій:

R^1 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) -арилу та
- (b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- (i) -галогену,
- (ii) -CN,
- (iii) - C_{1-6} алкілу,
- (iv) - C_{2-6} алкенілу,
- (v) - C_{2-6} алкінілу,
- (vi) - $C(O)R^8$,
- (vii) - CO_2R^8 ,
- (viii) - $CONR^5R^6$,
- (ix) -OH,
- (x) - $O-C_{1-6}$ алкілу,
- (xi) -SH,
- (xii) - $S(O)_p-C_{1-6}$ алкілу,
- (xiii) - $S(O)_2NR^5R^6$,
- (xiv) - NO_2 ,
- (xv) - NR^5R^6 ,
- (xvi) - $NHC(O)R^8$,
- (xvii) - $NHC(O)OR^8$,
- (xviii) - $NHC(O)NR^5R^6$, та
- (xix) - $NHSO_2C_{1-6}$ алкілу,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (iii), (x), (xii) та (xix) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галоген C_{1-4} алкілу, - COR^8 , - CO_2R^8 , - $CONR^5R^6$, - NR^5R^6 , -OH, - $O-C_{1-4}$ алкілу, -SH та - $S-C_{1-4}$ алкілу;

R^2 вибирають з групи, яка складається з:


- (a) - C_{3-8} алкілу,
- (b) - C_{0-6} алкіл- R^7 , та
- (c) - $(CH_2)_{1-6}-N(R^{13})(R^{13})$,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з:

- (i) -галогену,
- (ii) - C_{1-4} алкілу,
- (iii) -галоген C_{1-4} алкілу,
- (iv) -OH,
- (v) - $O-C_{1-4}$ алкілу,
- (vi) -SH, та
- (vii) - $S-C_{1-4}$ алкілу;

R^{3b} та R^{3c} разом представляють собою - $(CH_2)_{2-3}$ -, та R^{3a} представляє собою H; або R^{3b} та R^{3c} кожен представляє собою H, та R^{3a} вибирають з групи, яка складається з:

- (a) -H,
- (b) -арилу,

(c) , та

(d) ,

де HAr представляє собою гетероарил та Hcyl представляє собою гетероцикліл, причому кожен з арилу з альтернативи (b), HAr та Hcyl є необов'язково заміщеним від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- (i) -галогену,
- (ii) -OH,
- (iii) - $CR^{10}R^{11}R^{12}$,
- (iv) - $(CH_2)_{0-3}-NHSO_2-C_{1-4}$ алкілу, та
- (v) - $(CH_2)_{0-3}-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;

R^4 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) -C₁₋₆алкілу,
 (b) -галогенC₁₋₆алкілу,
 (c) -C₂₋₆алкенілу,
 (d) -C₂₋₆алкінілу,
 5 (e) -C₁₋₆алкіл-C₃₋₆циклоалкілу,
 (f) -C₁₋₆алкіларилу, причому арил є необов'язково заміщеним нітро або -N(R¹³)(R¹³),
 (g) -C₁₋₆алкіл-R⁹, та
 (h) -галогенC₁₋₆алкіл-R⁹;
 кожен R⁵ та кожен R⁶ є незалежно вибраним з групи, яка складається з:
- 10 (a) -H,
 (b) -C₁₋₆алкілу,
 (c) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,
 (d) -C₀₋₆алкіл-гетероциклілу,
 (e) -C₀₋₆алкіл-гетероарилу, та
 15 (f) -C₀₋₆алкіларилу,
 де алкільна група з альтернатив (b) - (f) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами,
 незалежно вибраними з:
- (i) -галогену,
 (ii) -C(O)C₁₋₄алкілу,
 20 (iii) -C(O)OC₁₋₄алкілу,
 (iv) -OH,
 (v) -OC₁₋₄алкілу,
 (vi) -SH,
 (vii) -SC₁₋₄алкілу,
 25 (viii) -NH₂,
 (ix) -NH(C₁₋₄алкілу), та
 (x) -N(C₁₋₄алкілу)(C₁₋₄алкілу); або
 R⁵, R⁶ та атом азоту, до якого вони є приєднаними, разом утворюють 3-7 членний
 моноциклічний або 6-11-членний біциклічний гетероцикліл, який необов'язково має додатковий
 30 гетероатомний фрагмент, вибраний з -O-, -S(O)_p-, та -NR¹³-, та де зазначений гетероцикліл є
 необов'язково заміщеним 1-2 групами, незалежно вибраними з галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -
 OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;
 R⁷ вибирають з групи, яка складається з:
- (a) -C₃₋₁₀циклоалкілу, та
 35 (b) -гетероцикліл,
 причому кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками,
 незалежно вибраними з групи, яка складається з:
- (i) -C₁₋₄алкілу,
 (ii) -галогену,
 40 (iii) -OH,
 (iv) -O-C₁₋₄алкілу,
 (v) -SH, та
 (vi) -S-C₁₋₄алкілу;
 R⁸ вибирають з групи, яка складається з:
- (a) -C₁₋₆алкілу,
 (b) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,
 (c) -C₀₋₆алкіл-гетероцикліл,
 (d) -C₀₋₆алкіл-гетероарилу, та
 (e) -C₀₋₆алкіларилу,
 50 де кожна з алкільної групи з альтернатив (a) - (e) є необов'язково заміщеною від 1 до 3
 групами, незалежно вибраними з:
- (i) -галогену,
 (ii) -OH,
 (iii) -OC₁₋₄алкілу,
 55 (iv) -SH, та
 (v) -SC₁₋₄алкілу;
 R⁹ вибирають з групи, яка складається з:
- (a) -NH₂,
 (b) -NH-C₁₋₄ алкілу,
 60 (c) -N(C₁₋₄алкілу)₂

- (d) -NH-C(=O)-NH_2 ,
 (e) $\text{-NH-C(=O)-NH-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (f) $\text{-NH-C(=O)-N(C}_{1-4}\text{алкіл})_2$,
 (g) $\text{-NH-C(=O)-NH-C}_{3-6}\text{алкенілу}$,
 5 (h) $\text{-NH-C(=O)-NH-C}_{3-6}\text{алкінілу}$,
 (i) $\text{-NH-C(=O)-NH-C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$,
 (j) $\text{-NH-C(=O)-NH-арилу}$,
 (k) $\text{-NH-C(=O)-NH-гетероциклілу}$,
 (l) $\text{-NH-C(=O)-NH-гетероарилу}$,
 10 (m) $\text{-NH-C(=O)-NH-SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (n) $\text{-NH-C(=O)-NH-SO}_2\text{-C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$,
 (o) $\text{-NH-C(=O)-O-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (p) $\text{-NH-C(=O)-O-C}_{1-4}\text{алкілуарилу}$,
 (q) $\text{-NH-C(=O)-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 15 (r) $\text{-NH-C(=O)-C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$,
 (s) -NH-C(=O)-арилу ,
 (t) $\text{-NH-C(=O)-гетероциклілу}$,
 (u) $\text{-NH-C(=O)-гетероарилу}$, та
 (v) $\text{-NH-SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 20 причому кожна з альтернатив (b) - (v) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками,
 незалежно вибраними з групи, яка складається з:
 (i) $\text{-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (ii) -галогену,
 (iii) -OH ,
 25 (iv) $\text{-O-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (v) -SH ,
 (vi) $\text{-S-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (vii) -NO_2 , та
 (viii) -CN ;
 30 (ix)
 R^{10} , R^{11} , та R^{12} є незалежно вибраними з групи, яка складається з: H, галогену, -OH та $\text{-C}_{1-6}\text{алкілу}$; або
 R^{10} , R^{11} та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють $\text{C}_{3-12}\text{циклоалкілну}$
 або гетероциклічну групу;
 35 R^{13} вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -H ,
 (b) $\text{-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (c) $\text{-C(O)-C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (d) -C(O)NH_2 ,
 40 (e) $\text{-C(O)-NH(C}_{1-4}\text{алкілу)}$,
 (f) $\text{-C(O)-NH(C}_{3-6}\text{циклоалкілу)}$,
 (g) $\text{-C(O)-N(C}_{1-4}\text{алкілу})_2$,
 (h) $\text{-C(O)O-C}_{1-4}\text{алкілу}$, та
 (i) $\text{-C(O)O-C}_{1-4}\text{алкілуарилу}$;
 45 р дорівнює 0, 1 або 2.
 В другому варіанті здійснення, для сполуки з першого варіанта здійснення, R^1 вибирають з
 групи, яка складається з:
 (a) -арилу та
 (b) -гетероарилу;
 50 причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1
 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
 (i) -галогену,
 (ii) -CN ,
 (iii) -C(O)R^8 ,
 55 (iv) $\text{-CONR}^5\text{R}^6$,
 (v) -OH ,
 (vi) $\text{-O-C}_{1-6}\text{алкілу}$,
 (vii) $\text{-S(O)}_p\text{-C}_{1-6}\text{алкілу}$,
 (viii) $\text{-S(O)}_2\text{NR}^5\text{R}^6$,
 60 (ix) -NHC(O)R^8 ,

(x) $-\text{NHC(O)OR}^8$,

(xi) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (iii), (x), (xii) та (xix) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галоген C_{1-4} алкілу, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, -

CONR $^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, $-\text{SH}$ та $-\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.
В третьому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, R^2 вибирають з групи, яка складається з:

(a) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{R}^7$, та

(b) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$,

причому алкільна група з альтернативи (a) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з:

(i) -галогену,

(ii) $-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$,

(iii) -галоген C_{1-4} алкілу,

(iv) $-\text{OH}$,

(v) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$,

(vi) $-\text{SH}$, та

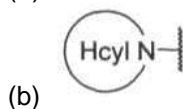
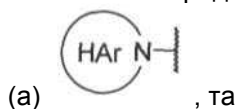
(vii) $-\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.

В четвертому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, R^2 вибирають з групи, яка складається з:

(a) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{R}^7$, та

(b) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$.

В п'ятому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, R^{3b} та R^{3c} кожен представляє собою H, та R^{3a} вибирають з групи, яка складається з:



де HAr представляє собою гетероарил та Hcyl представляє собою гетероцикліл, причому кожен з HAr та Hcyl є необов'язково заміщеним від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

(ii) $-\text{OH}$,

(iii) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$,

(iv) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, та

(v) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.

В шостому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, R^4 вибирають з групи, яка складається з:

(a) $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,

(b) $-\text{C}_{2-6}\text{алкенілу}$,

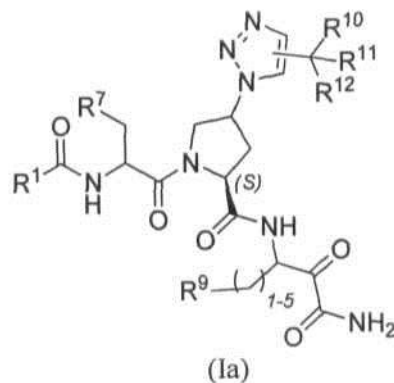
(c) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$,

(d) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіларилу}$, причому арил є необов'язково заміщеним нітро або $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$, та

(e) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{R}^9$.

В сьомому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, R^4 представляє собою $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{R}^9$.

В восьмому варіанті здійснення, сполука за першим варіантом здійснення представляє собою сполуку, яка має формулу (Ia):



або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват солі або проліки; в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -арилу та

(b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

(ii) -CN,

(iii) -C₁₋₆алкілу,

(iv) -C₂₋₆алкенілу,

(v) -C₂₋₆алкінілу,

(vi) -C(O)R⁸,

(vii) -CO₂R⁸,

(viii) -CONR⁵R⁶,

(ix) -OH,

(x) -O-C₁₋₆алкілу,

(xi) -SH,

(xii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу,

(xiii) -S(O)₂NR⁵R⁶,

(xiv) -NO₂,

(xv) -NR⁵R⁶,

(xvi) -NHC(O)R⁸,

(xvii) -NHC(O)OR⁸,

(xviii) -NHC(O)NR⁵R⁶, та

(xix) -NHCO₂C₁₋₆алкілу,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (iii), (x), (xii) та (xix) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

кожен R⁵ та кожен R⁶ є незалежно вибраним з групи, яка складається з:

(a) -H,

(b) -C₁₋₆алкілу,

(c) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,

(d) -C₀₋₆алкіл-гетероцикліл,

(e) -C₀₋₆алкіл-гетероарилу, та

(f) -C₀₋₆алкіларилу,

причому кожна з алкільних груп з альтернатив (b) - (f) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:

(i) -галогену,

(ii) -C(O)C₁₋₄алкілу,

(iii) -C(O)OC₁₋₄алкілу,

(iv) -OH,

(v) -OC₁₋₄алкілу,

(vi) -SH,

(vii) -SC₁₋₄алкілу,

(viii) -NH₂,

(ix) -NH(C₁₋₄алкілу), та

(x) -N(C₁₋₄алкілу)(C₁₋₄алкілу); або

R⁵, R⁶ та атом азоту, до якого вони є приєднаними, разом утворюють 3-7 членний моноциклічний або 6-11-членний біциклічний гетероциклі, який необов'язково має додатковий гетеро атомний фрагмент, вибраний з -O-, -S(O)_p-, та NR¹³-, та де зазначений гетероциклі є необов'язково заміщеним 1-2 групами незалежно вибраними з галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -ОН, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

R⁷ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -C₃₋₁₀циклоалкілу, та

(b) -C₄₋₁₀гетероциклілу,

причому кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -C₁₋₄ алкілу,

(ii) -галогену,

(iii) -ОН,

(iv) -O-C₁₋₄алкілу,

(v) -SH, та

(vi) -S-C₁₋₄алкілу;

R⁸ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -C₁₋₆алкілу,

(b) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,

(c) -C₀₋₆алкіл-гетероциклі,

(d) -C₀₋₆алкіл-гетероарилу, та

(e) -C₀₋₆алкіларилу,

де алкільна група з альтернатив (a) - (e) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:

(i) -галогену,

(ii) -ОН,

(iii) -OC₁₋₄алкілу,

(iv) -SH, та

(v) -SC₁₋₄алкілу;

R⁹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -NH₂,

(b) -NH-C₁₋₄алкілу,

(c) -N(C₁₋₄алкілу)₂,

(d) -NH-C(=O)-NH₂,

(e) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,

(f) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂,

(g) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,

(h) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,

(i) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,

(j) -NH-C(=O)-NH-арилу,

(k) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,

(l) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,

(m) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,

(n) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,

(o) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу,

(p) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілуарилу,

(q) -NH-C(=O)-C₁₋₄алкілу,

(r) -NH-C(=O)-C₃₋₆циклоалкілу,

(s) -NH-C(=O)-арилу,

(t) -NH-C(=O)-гетероциклілу,

(u) -NH-C(=O)-гетероарилу, та

(v) -NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,

причому кожна з альтернатив (b) - (v) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -C₁₋₄алкілу,

(ii) -галогену,

(iii) -ОН,

(iv) -O-C₁₋₄алкілу,

(v) -SH,

(vi) -S-C₁₋₄алкілу;

(vii) $-\text{NO}_2$, та

(viii) $-\text{CN}$;

R^{10} , R^{11} , та R^{12} є незалежно вибраними з групи, яка складається з: H , галогену, $-\text{OH}$ та $-\text{C}_{1-6}$ алкілу; або

5 R^{10} , R^{11} та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють C_{3-12} циклоалкілну або гетероциклічну групу;

R^{13} вибирають з групи, яка складається з:

(a) $-\text{H}$,

(b) $-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

10 (c) $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

(d) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$,

(e) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{1-4}$ алкілу),

(f) $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу),

(g) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$,

15 (h) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, та

(i) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілуарилу; та

р дорівнює 0, 1 або 2.

В дев'ятому варіанті здійснення, для сполуки за будь-яким з попередніх варіантів здійснення, яка має формулу (Ia), R^1 вибирають з групи, яка складається з:

20 (a) -арилу, та

(b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

25 (ii) $-\text{CN}$,

(iii) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$,

(iv) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$,

(v) $-\text{OH}$,

(vi) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкілу,

30 (vii) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}$ алкілу,

(viii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,

(ix) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$,

(x) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$, та

(xi) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}$ алкілу,

35 де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi), (vii), та (xi) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галоген C_{1-4} алкілу, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SH}$ та $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ алкілу;

R^7 представляє собою $-\text{C}_{3-10}$ циклоалкіл;

R^9 вибирають з групи, яка складається з:

40 (a) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

(b) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}$ алкіл) $_2$,

(c) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{3-5}$ алкенілу,

(d) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{3-5}$ алкінілу,

(e) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,

45 (f) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -арилу,

(g) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -гетероциклілу,

(h) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}$ -гетероарилу,

(i) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

(j) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_{3-6}$ циклоалкілу,

50 (k) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, та

(l) $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілуарилу,

причому кожна з альтернатив (a) - (l) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) $-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

55 (ii) -галогену,

(iii) $-\text{OH}$,

(iv) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу,

(v) $-\text{SH}$, та

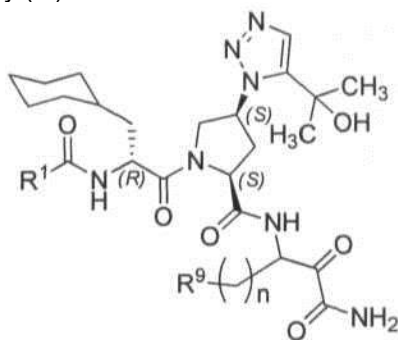
(vi) $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ алкілу;

60 R^{10} та R^{11} кожен представляє собою $-\text{C}_{1-4}$ алкіл, або

R^{10} , R^{11} та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють C_{3-6} циклоалкіл або 4-6-членний гетероцикліл, та

R^{12} представляє собою -OH.

В десятому варіанті здійснення, сполука за першим варіантом здійснення представляє собою сполуку, яка має формулу (Ib):



(Ib)

або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват солі або проліки, де R^1 вибирають з групи, яка складається з:

(a) -арилу, та

(b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

(ii) -CN,

(iii) -C(O)R⁸,

(iv) -CONR⁵R⁶,

(v) -OH,

(vi) -O-C₁₋₆алкілу,

(vii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу,

(viii) -S(O)₂NR⁵R⁶,

(ix) -NHC(O)R⁸,

(x) -NHC(O)OR⁸,

(xi) -NHSO₂C₁₋₆алкілу, та

(xii) C₁₋₄алкілу;

де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi), (vii), та (xi) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

R^9 вибирають з групи, яка складається з:

(a) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,

(b) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂,

(c) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,

(d) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,

(e) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,

(f) -NH-C(=O)-NH-арилу,

(g) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,

(h) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,

(i) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,

(j) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,

(k) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу, та

(l) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілуарилу,

причому кожна з альтернатив (a) - (l) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -C₁₋₄алкілу,

(ii) -галогену,

(iii) -OH,

(iv) -O-C₁₋₄алкілу,

(v) -SH, та

(vi) -S-C₁₋₄алкілу; та

n дорівнює від 1 до 5.

В одинадцятому варіанті здійснення для сполуки за десятим варіантом здійснення n дорівнює 4.

В дванадцятому варіанті здійснення для сполуки за десятим або одинадцятим варіантом здійснення, R¹ представляє собою феніл, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- (i) -галогену,
- (ii) -CN,
- (iii) -C(O)R⁸,
- (iv) -CONR⁵R⁶,
- (v) -OH,
- (vi) -O-C₁₋₆алкілу,
- (vii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу, та
- (viii) -S(O)₂NR⁵R⁶;

де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi) та (vii) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONH₂, -OH, та -O-C₁₋₄алкілу.

В тринадцятому варіанті здійснення для сполуки за десятим або одинадцятим варіантом здійснення R¹ представляє собою нафтил.

В чотирнадцятому варіанті здійснення для сполуки за десятим або одинадцятим варіантом здійснення R¹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) 5- або 6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, яке містить гетероатом, вибраний з N, O та S, та необов'язково 1, 2 або 3 додаткових атомів N; та

(b) 8-, 9-, або 10-членного конденсованого біциклічного гетероарильного кільця, яке містить гетероатом, вибраний з N, O та S, та необов'язково 1, 2 або 3 додаткових атомів N;

причому кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною на групу, вибрану з: OH та C₁₋₄ алкілу.

В п'ятнадцятому варіанті здійснення, сполука за першим варіантом здійснення представляє собою сполуку, вибрану з:

(2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

метил (3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-4-метил-2-оксопентаноїл)гліцинату;

(2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-((2-метоксіетил)аміно)-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксогексан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3,4-діоксо-1-фенілбутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-ізобутилууреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піридин-4-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

[illegible]

- [illegible]

(2S, 4S)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((дифторметил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;

5 N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)-1H-індазол-7-карбоксаміду;

(2S, 4S)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((2-метоксіетил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;

10 (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-нітрофеніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;

(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;

15 (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;

бензил (2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3,4-діоксобутил)карбамату;

20 бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату;

бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;

25 бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;

бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;

30 бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;

бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((1S, 2S, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептан-2-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату; та

35 бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(3-метилоксетан-3-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;

40 або її фармацевтично прийнятну сіль, сольват, сольват солі або проліки.

В шістнадцятому варіанті здійснення, представлено розкриття передбачає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за будь-яким з першого по п'ятнадцятий варіанти здійснення, та фармацевтично прийнятний носій.

45 В сімнадцятому варіанті здійснення, представлено розкриття передбачає спосіб попередження, або лікування захворювання очей, вибране з сухої AMD, вологої AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії, та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів, який включає: введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до будь-якого з першого п'ятнадцятий варіанти здійснення, або її фармацевтично прийнятної

50 солі, сольвата, сольвата солі або проліків, або фармацевтичної композиції за шістнадцятим варіантом здійснення.

У вісімнадцятому варіанті здійснення, щодо способу за сімнадцятим варіантом здійснення, спосіб попередження вибирають із затримки виникнення захворювання та зменшення ризику розвитку захворювання очей, причому захворювання очей є вибраним з сухої AMD, вологої

55 AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії, та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів.

В дев'ятнадцятому варіанті здійснення, щодо способу за сімнадцятим варіантом здійснення спосіб лікування захворювання очей є вибраним з контролю, полегшення, та уповільнення прогресування, при якому захворювання є вибраним з сухої AMD, вологої AMD, географічної

атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії, та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів.

В двадцятому варіанті здійснення, щодо способу за будь-яким одним з сімнадцятого по дев'ятнадцятий варіанти здійснення, захворювання представляє собою географічну атрофію.

5 В двадцять першому варіанті здійснення, представлене розкриття передбачає спосіб інгібування активності протеази HtrA1 в оці, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості будь-якої однієї зі сполук з першого по п'ятнадцятий варіанти здійснення або їх фармацевтично прийнятної солі, сольвату, сольвату солі або проліки, або фармацевтичної композиції за шістнадцятим варіантом здійснення.

10 Будь-яка з ознак варіанту здійснення може бути застосовна до всіх варіантів здійснення, визначених в даному документі. Більш того, будь-яка з ознак варіанта здійснення незалежно може комбінуватися, частково або повністю з іншими варіантами здійснення, описаними в даному документі будь-яким способом, наприклад, один, два або три або більше варіантів здійснення можуть комбінуватися повністю або частково. Крім того, будь-яка з ознак варіанта

15 здійснення можуть бути необов'язковою для інших варіантів здійснення. Будь-який варіант здійснення способу може включати інший варіант здійснення сполуки, та будь-який варіант здійснення сполуки може бути налаштованим на здійснення способу з іншого варіанта здійснення.

Визначення

20 Якщо не визначено інше, всі технічні та наукові терміни, які використовуються в даному документі, мають такі ж самі значення, яке зазвичай розуміють кваліфіковані фахівці в даній галузі техніки. Всі патенти, заявки, опубліковані заявки та інші публікації, на які посилаються в даному документі, є включеними у вигляді посилання у всій їх повноті, якщо не вказано інше. У випадку, якщо існує безліч визначень для терміна, зазначеного в даному документі, перевага

25 надається тому, який зазначено в даному розділі, якщо не вказано інше.

Термін "пацієнт" включає ссавців, таких як миші, щури, корови, вівці, свині, кролики, кози, коні, мавпи, собаки, кішки та люди.

Термін "галоген" або "атом галогену" стосується будь-якого радикала фтору, хлору, бром у або йоду.

30 Термін "алкіл" стосується насиченого вуглеводневого ланцюга який може представляти собою лінійний ланцюг або розгалужений ланцюг, який містить вказане число атомів вуглецю. Наприклад, C₁-алкіл вказує на те, що група може мати від 1 до 6 (включно) атомів вуглецю в ньому. В деяких варіантах здійснення, алкіл представляє собою C₁-алкіл, який представляє собою лінійний ланцюг або розгалужений насичений вуглеводневий радикал, який має від 1 до

35 6 атомів вуглецю. Приклади алкілу включають, без обмеження, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, ізобутил, втор-бутил, та трет-бутил. Позначення "C_{0-n}алкілу" вказує на відсутність алкільного фрагмента, або присутність алкільного фрагмента, який має від 1 до n атомів вуглецю. Таким чином, наприклад, термін "C₀₋₆алкіл-R⁵" вказує на те, що R⁵ група є приєднаною безпосередньо до вихідного фрагмента, або що існує проміжна алкільна група від 1 до 6 атомів

40 вуглецю між R⁵ та вихідним фрагментом; такою проміжною групою може бути, наприклад, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH(CH₃)- та -C(CH₃)₂-.

Термін "галогеналкіл" стосується алкільної групи, в якій щонайменше один атом водню є заміщеним на галоген. В деяких варіантах здійснення, більше ніж один атом водню (наприклад, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, або 14) є заміщеними на галоген. В даних варіантах

45 здійснення, атоми водню, кожен, можуть бути заміщені на один і той самий галоген (наприклад, фтор) або атоми водню можуть бути заміщені комбінацією з різних галогенів (наприклад, фтору та хлору). "Галогеналкіл" також включає алкільні фрагменти, в яких всі водні були заміщеними на галоген (іноді є зазначеним в даному документі як пергалогеналкіл, наприклад, перфторалкіл, такий як трифторметил).

50 Як зазначено в даному документі, термін "алкокси" стосується групи формули -O-(алкіл). Алкокси може представляти собою, наприклад, метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізо-бутокси, втор-бутокси, пентокси, 2-пентокси, 3-пентокси, або гексилокси. Аналогічним чином, термін "тіоалкокси" стосується групи формули -S-(алкіл). Терміни "галогеналкокси" та "тіогалогеналкокси" стосується -O-(галогеналкілу) та -S-(галогеналкілу), відповідно. Термін

55 "сульфгідрил" стосується -SH.

Термін "арилалкіл" стосується алкільного фрагмента, в якому алкільний атом водню є заміщеним на арилну групу. Один з вуглеців алкільного фрагмента служить як точка приєднання арилалкільної групи до іншого фрагмента. Необмежуючі приклади "арилалкілу" включають бензильну, 2-фенілетильну, та 3-фенілпропілну групи.

Термін "алкеніл" стосується лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить вказане число атомів вуглецю, та який має один або декілька вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Алкенільні групи можуть включати, наприклад, вініл, аліл, 1-бутеніл, та 2-гексеніл. В деяких варіантах здійснення, алкеніл представляє собою C_{2-6} алкеніл.

5 Термін "алкініл" стосується лінійного або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, який містить вказане число атомів вуглецю, та який має один або декілька вуглець-вуглецевих потрійних зв'язків. Алкінільні групи можуть включати, наприклад, етиніл, пропаргіл, 1-бутиніл, та 2-гексиніл. В деяких варіантах здійснення, алкініл представляє собою C_{2-6} алкініл.

10 Термін "гетероцикл", "гетероцикліл" або "гетероциклічний" як використовується в даному документі за винятком тих випадків, коли зазначено, представляє собою стабільний 4-, 5-, 6-або 7-членну моноциклічну або стабільну 6-, 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, або 12-членну біциклічну гетероциклічну кільцеву систему, яка містить щонайменше одне неароматичне (тобто насичене або частково ненасичене) кільце, яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох, переважно до трьох, гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з N, O та S, причому атоми азоту та сірки необов'язково можуть бути окисненими як N-оксид, сульфоксид або сульфон, та де атом азоту необов'язково може бути кватернізованим. Гетероцикл може бути зв'язаним через кільцевий атом вуглецю або, якщо є присутнім, через кільцевий атом азоту. Біциклічні гетероциклічні кільцеві системи можуть бути конденсованою(ими), містчовою(ими) або спіро біциклічною(ими) гетероциклічною(ими) кільцевою(ими) системою(ами). В деяких варіантах здійснення, гетероцикліл є моно циклічним, який має від 4 до 7, переважно від 4 до 6, кільцевих атомів, з яких 1 або 2 є гетеро атомами, які незалежно вибирають з групи, яка складається з N, O та S. В деяких варіантах здійснення, гетероциклічна група є біциклічною, та у випадку якої, друге кільце може представляти собою ароматичне або неароматичне кільце, яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох, переважно до трьох, гетероатомів, які незалежно вибирають з групи, яка складається з N, O та S, або друге кільце може представляти собою бензольне кільце, або "циклоалкіл", або "циклоалкеніл", як визначено в даному документі. Приклади таких гетероциклічних груп включають, але не обмежуються цим азетидин, хроман, дигідрофуран, дигідропіран, діоксан, діоксолан, гексагідроазелін, імідазолідин, імідазолін, індолін, ізохроман, ізоіндолін, ізотіазолін, ізотіазолідин, ізоксазолін, ізоксазолідин, морфолін, оксазолін, оксазолідин, оксетан, піперазин, піперидин, дигідропіридин, тетрагідропіридин, дигідропіридазин, піран, піразолідин, піразолін, піролідин, піролін, тетрагідрофуран, тетрагідропіран, тіаморфолін, тетрагідротіофен, тіазолін, тіазолідин, тіоморфолін, тіетан, тіолан, сульфолан, 1,3-діоксолан, 1,3-оксазолідин, 1,3-тіазолідин, тетрагідротіопіран, тетрагідротриазин, 1,3-діоксан, 1,4-діоксан, гексагідротриазин, 35 тетрагідрооксазин, тетрагідропіримідин, пергідроазепін, пергідро-1,4-діазепін, пергідро-1,4-оксазепін, 7-азабіцикло[2.2.1]гептан, 3-азабіцикло[3.2.0]гептан, 7-азабіцикло[4.1.0]гептан, 2,5-діазабіцикло[2.2.1]гептан, 2-окса-5-азабіцикло[2.2.1]гептан, тропан, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан, дигідробензофуран, дигідробензімідазоліл, дигідробензоксазол, та дигідробензотіазоліл, та їх N-оксиди або сульфони або сульфоксиди.

40 Термін "циклоалкіл" стосується повністю насиченої моноциклічної, біциклічної, трициклічної або іншої поліциклічної вуглеводневої групи, яка має вказану кількість кільцевих атомів вуглецю. Багатоциклічний циклоалкілу може представляти собою конденсовані, містчові або спіро кільцеві системи. Циклоалкільні групи включають, але не обмежуються цим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборніл (біцикло[2.2.1]гептил), декалініл, адамантил, спіропентил, біцикло[2.1.0]пентил, біцикло[3.1.0]гексил, спіро[2.4]гептил, спіро[2.5]октил, біцикло[5.1.0]октил, спіро[2,6]ноніл, біцикло[2.2.0]гексил, спіро[3.3]гептил, біцикло[4.2.0]октил, біцикло[2.2.2]октил, та спіро[3.5]ноніл. В деяких варіантах здійснення, циклоалкілу представляє собою моноциклічний C_{3-8} циклоалкіл. В інших варіантах здійснення, циклоалкіл представляє собою бі- або трициклічний C_{5-12} циклоалкіл. В інших варіантах здійснення, циклоалкіл представляє собою спіроциклічний C_{5-12} циклоалкіл.

Термін "циклоалкеніл" стосується частково ненасичених моноциклічних, біциклічних, трициклічних, або інших поліциклічних вуглеводневих груп. Кільцевий вуглець (наприклад, насичений або ненасичений) являє собою точку приєднання циклоалкенільного замісника. Циклоалкенільні фрагменти можуть включати, наприклад, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогексадієніл, або норборненіл. В деяких варіантах здійснення, циклоалкенілу представляє собою Споциклоалкеніл. В інших варіантах здійснення, циклоалкеніл представляє собою C_{4-6} циклоалкеніл. В деяких варіантах здійснення, циклоалкеніл є моноциклічним. В деяких варіантах здійснення, циклоалкеніл є біциклічним.

Термін "арил", як використовується в даному документі, є призначеним означати будь-яке стабільне моноциклічне або біциклічне вуглецеве кільце до 6 членів в кожному кільці, причому щонайменше одне кільце є ароматичним. Приклади арилу включають феніл, нафтил, тетрагідронафтил, інданіл або біфеніл.

Термін "гетероарил", як використовується в даному документі, за винятком тих випадків, що зазначені, представляє собою стабільний 5-, 6- або 7-членну моноциклічну або стабільну 9 або 10-членну конденсовану біциклічну кільцеву систему, яка містить щонайменше одне ароматичне кільце, яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох, переважно до трьох, гетероатомів, які вибирають з групи, яка складається з N, O та S, причому гетероатоми азоту та сірки необов'язково можуть бути окисненими, та гетероатом азоту необов'язково може бути кватернізованим. У випадку "гетероарила", який представляє собою біциклічну групу, друге кільце необов'язково повинно бути ароматичним та необов'язково повинно містити гетероатом. Відповідно, біциклічний "гетероарил" включає, наприклад, стабільний 5- або 6-членне моноциклічне ароматичне кільце, яке складається з атомів вуглецю та від одного до чотирьох, переважно до трьох, гетероатомів, як визначено вище, конденсованого до бензольного кільця, або другого моноциклічного "гетероарила", або "гетероциклілу", "циклоалкілу", або "циклоалкенілу", як визначено вище. Приклади гетероарильних груп включають, але не обмежуються цим, бензімідазол, бензопіразол, бензізотіазол, бензізоксазол, бензофуран, ізобензофуран, бензотіазол, бензотіофен, бензотриазол, бензоксазол, цинолін, фуран, фуразан, імідазол, індазол, індол, індолізін, ізохінолін, ізотіазол, ізоксазол, нафтиридин, оксадіазол, оксазол, фталазін, птеридин, пурин, піразин, піразол, піридазин, піридин, піримідин, пірол, хіназолін, хінолін, хиноксалін, тетразол, тіадіазол, тіазол, тіофен, триазин, триазол, бензімідазол, бензотіадіазол, ізоіндол, піролопіридини, імідазопіридини, такі як імідазо[1,2-а]піридин, піразолопіридин, піролопіримідин та їх N-оксиди.

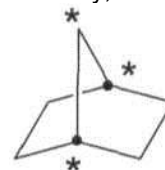
Термін "ацил", як використовується в даному документі, стосується тих груп, які отримані з органічної кислоти шляхом видалення гідрокси частини кислоти. Відповідно, ацил, як мається на увазі, включає, наприклад, ацетил, пропіоніл, бутирил, деканоїл, півалоїл, бензоїл та подібні.

Як використовується в даному документі, термін "конденсований" стосується зв'язку між двома кільцями, в яких два сусідні атоми, які мають спільний щонайменше один зв'язок (насичений або ненасичений) є загальними для кілець. Наприклад, в наступній структурі кільця

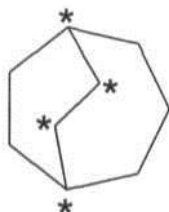


A та B є конденсованими. Приклади конденсованих кільцевих структур включають, але не обмежуються цим, декагідронафтален, 1H-індол, хінолон, хроман, біцикло[2.1.0]пентан та 6,7,8,9-тетрагідро-5H-бензо[7]аннулен.

Як використовується в даному документі, термін "містечковий" стосується зв'язку, в якому



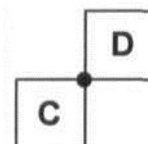
три або більше атомів є спільними між двома кільцями. Наступні структури



та

є прикладами "містечкових" кілець оскільки зазначені атоми спільно використовуються щонайменше два кільця. Приклади містечкових кільцевих структур включають, але не обмежуються цим, біцикло[1.1.1]пентан, 2-оксабіцикло[1.1.1]пентан, 5-азабіцикло[2.1.1]гексан, 6-азабіцикло[3.1.1]гептан, адамантан та норборнан.



Як використовується в даному документі, термін "спіро" стосується зв'язку між двома






кільцями, в яких кільця мають тільки один спільний атом. Наприклад, в структурі

кільця C та D є з'єднаними спіро зв'язком. Приклади спіро з'єднаних кільцевих структур включають, але не обмежуються цим, спіро[3.3]гептан, 2,6-діазаспіро[3.3]гептан, 2-окса-6-азаспіро[3.3]гептан, спіро[4.5]декан та 2,6-діоксаспіро[3.3]гептан.

Для кожного з органічних радикалів, визначених вище, будь-який атом може бути необов'язково заміщений, наприклад, одним або декількома замісниками.

Якщо не зазначено інше, коли зв'язок в хімічній структурі є зображенням як , мається на увазі, що зв'язок є розташованим в стереоцентрі, причому структура може мати або S, або R конфігурацію, як розуміється в системі Cahn-Ingold System для присвоєння назв енантіомерів. Наприклад, позначення  може вказувати на те, що зв'язок в даному положенні може

бути або , або . Присутність  не обмежує приклади сполуки лише рацематом, але може включати всі можливі стереоконфігурації.

Термін "лікуючий", "лікувати", або "лікування" означає в цілому контроль, полегшення, покращення, уповільнення прогресування або усунення названого стану, після встановлення стану. На додаток до їх звичайного значення, термін "попередження", "запобігання", або "профілактика" також стосується затримки виникнення, або зменшення ризику розвитку названого стану або процесу, який може призвести до цього стану, або рецидиву симптомів захворювання.

Термін "терапевтично ефективна кількість" або "ефективна кількість" являє собою кількість, достатню для отримання корисних або бажаних клінічних результатів. Ефективна кількість може вводитися одним або декількома введеннями. Ефективна кількість, як правило, є достатньою для зменшення, покращення, стабілізації, відновлення, уповільнення або затримування прогресування хворобливого стану.

Форми та солі сполуки

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або декілька асиметричних центрів та, таким чином, зустрічаються як рацемати та рацемічні суміші, енантімерно збагачені суміші, окремі енантіомери, окремі діастереомери та діастереомерні суміші. Сполуки за представленим розкриттям можуть або через природу асиметричних центрів, або через обмежене обертання, бути присутніми у формі ізомерів (наприклад, енантіомерів, діастереомерів).

Також буде зрозуміло, що коли в сполуках за даним винаходом є присутніми два або більше асиметричних центрів, часто буде можливим існування декількох діастереомерів та енантіомерів ілюстративних структур, та що чисті діастереомери та чисті енантіомери представляють собою переважні варіанти здійснення. Передбачається, що чисті стереоізомери, чисті діастереомери, чисті енантіомери та їх суміші знаходяться в межах обсягу розкриття.

Всі ізомери, незалежно від того, чи відокремлені, чисті, частково чисті або в рацемічній суміші, сполук за даним винаходом є включеними в межі обсягу даного винаходу. Очищення зазначених ізомерів та розділення зазначених ізомерних сумішей може бути здійснено за стандартними способами, відомими в даній галузі техніки. Наприклад, діастереомерні суміші можуть бути розділені на індивідуальні ізомери шляхом хроматографічних процесів або кристалізації, та рацемати можуть бути розділені на відповідні енантіомери або з використанням хроматографічних процесів на хіральних фазах або шляхом розділення.

Сполуки за представленим розкриттям включають всі цис, транс, син, анти, "напроти" (E), та "разом" (Z) ізомери, а також їх суміші. Сполуки за представленим розкриттям можуть також бути представлені в декількох таутомерних формах, в таких випадках, представлене розкриття однозначно включає всі таутомерні форми сполук, описаних в даному документі, навіть якщо може бути представлена тільки одна таутомерна форма. Крім того, якщо термін, який використовується в представленому розкритті охоплює групу, яка може таутомеризуватися, всі таутомерні форми є однозначно включеними в дану групу. Наприклад, гідрокси заміщений гетероарил включає 2-гідроксипіридин, а також 2-піридон, 1-гідроксіізохінолін, а також 1-оксо-1,2-дигідроізохінолін, 4-гідроксизіназолін, а також 4-оксо-3,4-дигідрозіназолін, та подібні. Всі такі ізомерні форми таких сполук є однозначно включеними в представлене розкриття.

Сполуки за представленим розкриттям включають сполуки самі по собі, а також їх солі, сольват, сольват солі та їх проліки, якщо можуть застосовуватися. Солі для цілей представленого розкриття представляють собою переважно фармацевтично прийнятні солі сполук відповідно до представленого розкриття. Солі, які самі по собі не є прийнятними для фармацевтичного застосування, але можуть використовуватися, наприклад, для виділення або очистки сполук відповідно до розкриття, також є включеними. Сіль, наприклад, може бути утвореною між аніоном та позитивно зарядженим замісником (наприклад, аміном) в сполуці, описаній в даному документі. Прийнятні аніони включають хлорид, бромід, йодид, сульфат,

нітрат, фосфат, цитрат, метансульфонат, трифторацетат, та ацетат. Аналогічним чином, сіль може бути утвореною між катіоном та негативно зарядженим замісником (наприклад, карбоксилатом) в сполуці, описаній в даному документі. Прийнятні катіони включають іон натрію, іон калію, іон магнію, іон кальцію та катіон амонію, такий як іон тетраметиламонію.

5 Як використовується в даному документі, "фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних, в яких вихідна сполука є модифікованою шляхом одержання її кислотних або основних солей. Приклади фармацевтично прийнятних солей включають, але не обмежуються цим, солі мінеральних або органічних кислот основних залишків, таких як аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, таких як карбонові кислоти; та подібні. Коли сполука за 10 представленим розкриттям є основою, фармацевтично прийнятні солі включають звичайні нетоксичні солі або четвертинні амонієві солі вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі включають ті, які є отриманими з неорганічних кислот, таких як гідрохлоридна, гідробромідна, сульфатна, сірчана, сульфамінова, фосфорна, азотна та подібні; та солі, отримані з органічних 15 кислот, таких як оцтова, пропіонова, бурштинова, гліколева, стеаринова, молочна, яблучна, винна, лимонна, аскорбінова, паноєва, малеїнова, гідроксималеїнова, фенілоцтова, глутамінова, бензойна, саліцилова, сульфанільна, 2-ацетоксибензойна, фумарова, бензолсульфонова, толуолсульфонова, нафталіндисульфорова, метансульфонова, етансульфонова, етандисульфорова, камфорсульфонова, глюконова, мигдалева, муцинова, 20 пантотенова, щавелева, ізетіонова, та подібні.

Коли сполука за представленим розкриттям є кислотною, солі можуть бути отримані з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні та органічні основи. Такі солі, які можуть бути одержані, включають літєву сіль, натрієву сіль, калієву сіль, магнієву сіль, кальцієву сіль, сіль дициклогексиламіну, сіль N-метил-D-глюкаміна, 25 три(гідроксиметил)метиламінову, аргінінову сіль, лізінову сіль, та подібні.

Переліки прийнятних солей можуть бути знайдені в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418; S. M. Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19; та "Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use. A Handbook"; Wermuth, C. G. and Stahl, P. H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002 [ISBN 3-906390-26-8]; кожен з яких є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій 30 своїй повноті.

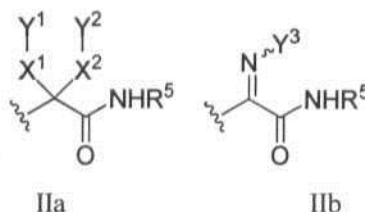
Сольвати в контексті представленого розкриття позначені як такі форми сполук відповідно до представленого розкриття, які утворюють комплекс у твердому або рідкому стані за рахунок стехіометричної координації з молекулами розчинника. Гідрати є специфічною формою 35 сольватів, в яких координація відбувається з водою. Гідрати представляють собою переважні сольвати в контексті представленого розкриття. Утворення сольватів більш докладно описано в розділі "Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry"; Reichardt, C. and Welton T.; John Wiley & Sons, 2011 [ISBN: 978-3-527-32473-6], зміст якого є включеним в даний документ у вигляді посилання у всій своїй повноті. Кваліфікований фахівець в даній галузі визнає сольвати за 40 представленим розкриттям.

Представлене розкриття також охоплює всі прийнятні ізотопні варіанти сполук відповідно до представленого розкриття, незалежно від того радіоактивні чи ні. Під ізотопним варіантом сполуки відповідно до представленого розкриття мається на увазі сполука, в якій щонайменше 45 один атом в межах сполуки відповідно до представленого розкриття був замінений на інший атом того ж атомного номера, але з відмінною атомною масою, ніж атомна маса, яка зазвичай або переважно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуку відповідно до представленого розкриття, є такими: водень, вуглець, азот, кисень, фтор, хлор, бром та йод, такі як ^2H (дейтерій), ^3H (третій), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I та ^{131}I . Конкретні ізотопні варіанти сполуки відповідно до представленого розкриття, особливо ті, 50 в які є включеним один або декілька радіоактивних ізотопів, можуть бути прийнятними, наприклад, для дослідження механізму дії або розподілу активної сполуки в організмі. Внаслідок порівняно легкої здатності до отримання та здатності до детектування, особливо прийнятними для даної мети є сполуки, мічені ^3H , ^{14}C та/або ^{18}F ізотопами. Крім того, включення ізотопів, наприклад, дейтерію, може призвести до особливих терапевтичних переваг як наслідок більшої 55 метаболічної стабільності сполуки, наприклад, продовження періоду напіввиведення з організму або зниження необхідної активної дози. Такі модифікації сполук відповідно до представленого розкриття можуть, таким чином, в деяких випадках також являти собою кращий варіант здійснення представленого винаходу. В деяких варіантах здійснення, атоми водню сполук, описаних в даному документі, можуть бути замінені атомами дейтерію. Ізотопні варіанти сполук 60 відповідно до представленого розкриття можуть бути отримані за способами, відомими

кваліфікованим фахівцем в даній галузі техніки, наприклад, за способами, описаними нижче, та за способами, описаними в робочих прикладах, з використанням відповідних ізотопних модифікацій конкретних реагентів та/або вихідні сполуки в них.

Представлене розкриття включає в межах свого обсягу проліки сполук формули I. Проліків загалом представляють собою попередники лікарських засобів, які після введення суб'єкту перетворюються в активні, або більш активні види за рахунок деякого процесу, такого як перетворення за рахунок хімічного гідролізу або метаболічним шляхом. Таким чином, в способах лікування за представленим розкриттям, термін "введення" сполуки повинен охоплювати лікування різних описаних станів конкретно розкритою сполукою або сполукою, яке не може бути конкретно розкритою, але яка перетворюється в конкретну сполуку *in vivo* після введення пацієнту. Загальноприйняті процедури відбору та отримання прийнятних похідних проліків є описаними, наприклад, в "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985 (Amsterdam, NL). Приклади проліків включають C₁₋₆ алкілові складні ефіри карбонових кислотних груп та складні ефіри боронових кислот, які при введення суб'єкту, є здатними забезпечувати активні сполуки.

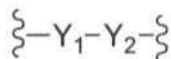
Сполуки формули I можуть бути отримані як проліки кетоамідного фрагмента. Приклади кетонних проліків включають, але не обмежуються цим, кетімін, оксим, амінал, кеталь, геміамінал, гемікеталь, тіокеталь, гідратований кетон, які після введення суб'єкту, є здатним забезпечувати активні сполуки. Карбонільні похідні кетоамідів є проілюстрованими формулою IIa та IIb:



в якій:

X₁ та X₂ кожен є незалежно вибраним з O, N та S;

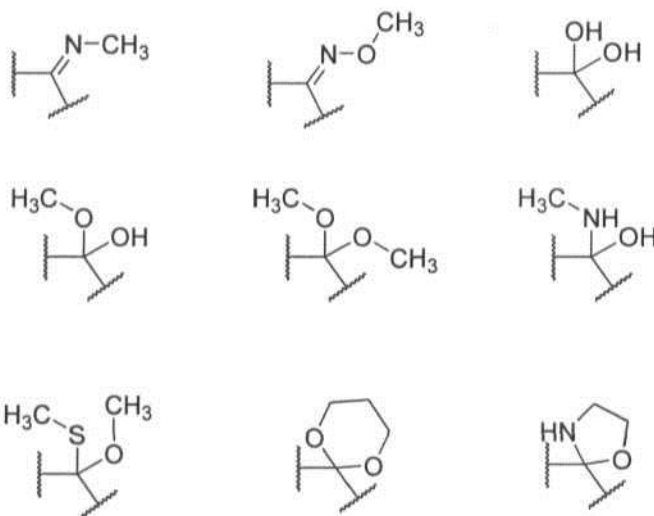
Y₁ та Y₂ кожен є незалежно вибраним з водню, необов'язково заміщеного C₁₋₆алкілу, C₃₋₁₀циклоалкілу, C₁₋₆гетероциклілу, або Y₁ та Y₂ є зв'язаними разом з утворенням групи:



причому Y₁ та Y₂ утворюють необов'язково заміщений C₂₋₆алкіл, або необов'язково заміщений гетероцикліл. Необов'язкові замісники включають, наприклад, гідроксил, галоген та C₁₋₃алкокси;

Y₃ представляє собою H, C₁₋₄алкіл, -OH або O-C₁₋₄алкіл.

Ілюстраціями кетонних проліків є:



Фармацевтичні композиції

Термін "фармацевтична композиція", як використовується в даному документі, є призначеним для охоплення продукту, який включає активний(і) інгредієнт(и), та інертний(і) інгредієнт(и), які входять до складу носія, а також будь-який продукт, який в результаті

призводить, безпосередньо або опосередковано, до комбінації, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або дисоціації одного або більше інгредієнтів, або інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів. Відповідно, фармацевтичні композиції за представленим розкриттям охоплюють будь-яку композицію, отриману шляхом змішування сполуки за представленим розкриттям, або її фармацевтично прийнятної солі, або сольвата або сольвата солі та фармацевтично прийнятного носія.

Термін "фармацевтично прийнятний носій" стосується носія або ад'юванта, який може бути введений пацієнту разом зі сполукою за представленим розкриттям, або її фармацевтично прийнятною сіллю, сольватом, сольватом солі або проліками, та які не руйнують її фармакологічну активність та є нетоксичним при введенні в дозах, достатніх для доставки терапевтичної кількості сполуки.

Введена кількість залежить від препарату сполуки, способу введення тощо, та зазвичай емпірично визначається в рутинних випробуваннях, та варіації будуть обов'язково відбуватися в залежності від мішені, господаря та шляху введення, тощо. Загалом, кількість активної сполуки в одиничній дозі препарату може варіюватися або регулюватися приблизно від 1,3, 10 або 30 до приблизно 30, 100, 300 або 1000 мг, відповідно до конкретного застосування. Для зручності загальна добова доза може бути розділена та вводиться порціями протягом дня, якщо це необхідно.

Фармацевтичні композиції за представленим розкриттям для ін'єкцій включають фармацевтично прийнятні стерильні водні або неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки для відновлення в стерильні ін'єкційні розчини або дисперсії безпосередньо перед застосуванням. Приклади прийнятних водних та неводних носіїв, розріджувачів, розчинників або ексципієнтів включають воду, етанол, поліоли (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь та подібні), та їх прийнятні суміші, рослинні олії (такі як оливкова олія), та ін'єкційні органічні складні ефіри, такі як етилолеат. Належну плинність можна підтримувати, наприклад, за допомогою використання матеріалів для покриття, таких як лецитин, шляхом підтримання необхідного розміру частинок у разі дисперсій та використання поверхнево-активних речовин.

Дані фармацевтичні композиції можуть також містити ад'юванти, такі як консерванти, зволожуючі агенти, емульгуючі агенти та диспергуючі агенти. Запобігання дії мікроорганізмів може бути забезпечене включенням різних антибактеріальних та протигрибкових засобів, наприклад, парабена, хлорбутанолу, фенолсорбінової кислоти, тощо. Крім того, бажаним може бути включати ізотонічні агенти, такі як цукри, хлорид натрію та подібні. Пролонгована абсорбція ін'єкційної фармацевтичної форми може бути забезпечена включенням агентів, які затримують абсорбцію, таких як моностеарат алюмінію та желатин. Якщо бажано та для більш ефективного розподілу, сполуки можуть бути включені в системи уповільненого вивільнення або націлюючі системи доставки, такі як полімерні матриці, ліпосоми та мікросфери.

Фармацевтичні композиції, які представляють собою ін'єкційні препарати, можуть бути стерилізовані, наприклад, фільтруванням через утримуючий бактерії фільтр, або шляхом включення стерилізуючих агентів, в формі стерильних твердих фармацевтичних композицій, які можуть бути розчинені або дисперговані у стерильній воді або в інших стерильних ін'єкційних середовищах безпосередньо перед використанням.

Тверді лікарські форми зазначених фармацевтичних композицій для перорального введення включають капсули, таблетки, пігулки, порошки та гранули. В таких твердих лікарських формах активну сполуку змішують щонайменше з одним інертним, фармацевтично прийнятним наповнювачем або носієм, таким як цитрат натрію або дикальційфосфат, та/або а) наповнювачами або розріджувачами, такими як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та кремнієва кислота, б) зв'язуючими речовинами, такими як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатин, полівінілпіролідон, сахароза та гуміарабік, с) зволожувачі агенти, такі як гліцерин, d) дезінтегруючі агенти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний крохмаль або крохмаль тапіока, альгінова кислота, деякі силікати, та натрію карбонат, е) засоби гальмування розчину, такі як парафін, f) прискорювачі абсорбції, такі як четвертинні амонієві сполуки, g) змочувальні агенти, такі як, наприклад, цетиловий спирт та гліцеринмоностеарат, h) абсорбенти, такі як каолін та бентонітова глина, та і) мастильні матеріали, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, лаурилсульфат натрію та їх суміші. У випадку капсул, таблеток та пігулок лікарська форма може також містити буферні агенти.

Тверді фармацевтичні композиції подібного типу також можуть використовуватись як наповнювачі в м'яких та твердих желатинових капсулах з використанням таких ексципієнтів, як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетиленгліколі та подібні.

Тверді лікарські форми зазначених фармацевтичних композицій таблеток, драже, капсул, пігулок та гранул можуть бути отримані з покриттями та оболонками, такими як кишковорозчинні покриття та інші покриття, добре відомі у фармацевтичній галузі формулювання. Вони можуть

5 вивільняє активний(і) інгредієнт(и) тільки, або переважно в певній частині кишкового тракту, необов'язково, уповільненим чином. Приклади впровадження фармацевтичних композицій, які можуть використовуватися, включають включають полімерні речовини та воски.

Активні сполуки також можуть бути в мікрокапсульованій формі, якщо це доцільно, з одним або кількома зазначеними вище ексципієнтами.

10 Рідкі дозовані форми зазначених фармацевтичних композицій для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири. На додаток до активних сполук, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розріджувачі, які зазвичай використовуються в даній галузі такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти та емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт,

15 етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропілен гліколь, 1,3-бутиленгліколь, диметилформамід, олії (зокрема, бавовняні, арахісові, кукурудзяні, зародкові, оливкові, рицинові та кунжутні), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт, поліетиленгліколи та складні ефіри жирних кислот та сорбітана та їх суміші.

Крім інертних розріджувачів, пероральні фармацевтичні композиції можуть також включати ад'юванти, такі як зволожуючі агенти, емульгуючі та суспендуючі агенти, підсолоджувачі, ароматизатори та смакові агенти.

Суспензії зазначених сполук, на додаток до активних сполуки, можуть містити суспендуючі агенти такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксietиленсорбітол та сорбітанові складні ефіри, мікрористалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар та трагакант та їх суміші.

25

Фармацевтичні композиції для ректального або вагінального введення є переважно супозиторіями, які можуть бути одержані шляхом змішування сполук з прийнятними неподразнючими ексципієнтами або носіями, такі як масло какао, поліетиленгліколь або супозиторний віск, які є твердими при кімнатній температурі, але рідкими в температурі тіла та, таким чином, розплавляються в прямій кишці або порожнині піхви та вивільняють активну сполуку.

30

Лікарські форми для місцевого введення сполуки або фармацевтичної композиції за представленим розкриттям включають порошки, пластирі, спреї, мазі та інгалятори. Активна сполука змішується в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм та будь-якими необхідними консервантами, буферами або пропелентами, які можуть бути потрібними.

35

Лікарські форми для нанесення на очі включають розчини, суспензії, мазі, гелі, емульсії, смужки, вставки, такі як контактні лінзи, та імпланти, які можуть бути введені місцево, інтравітально, періокулярно та аналогічним чином.

Застосування

40 Представлене розкриття стосується нових гетероциклічних похідних пролінамідів формули I, та їх фармацевтично прийнятних солей, сольватів, сольватів солей та проліків, прийнятних в попередженні (наприклад, затримки виникнення або зменшення ризику розвитку) та лікуванні (наприклад, контролю, полегшення, або уповільнення прогресування) вікової макулярної дегенерації (AMD) та пов'язаних із нею захворювань очей. Дані захворювання включають суху

45 AMD, вологу AMD, географічну атрофію, діабетичну ретинопатію, ретинопатію недоношених, поліпoidну хоріоїдальну васкулопатію, діабетичний набряк жовтої плями (DME), інші ретинопатії, такі як хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), хоріоїдальна неоваскулярна мембрана (CNVM), цистоїдний набряк жовтої плями (CME), епі-ретинальна мембрана (ERM) та макулярна дірка, гіпертрофічні зміни пігментного епітелію сітківки (RPE), атрофічні зміни

50 пігментного епітелію сітківки, відшарування сітківки, оклюзію хоріоїдеальних вен, оклюзію вени сітківки, корнеальний ангиогенез після, наприклад, кератиту, трансплантації рогівки або кератопластики, корнеальний ангиогенез через гіпоксію (наприклад, індукований тривалим носінням контактних лінз), птеригіум кон'юктиви, субретинальний набряк, внутрішньоутробний набряк, захворювання Штаргардта та дегенерацію клітин сітківки або фоторецепторів.

55 Представлений винахід, розкритий в даному документі, крім того, стосується способів попередження, уповільнення прогресування та лікування сухої AMD, вологої AMD, та географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпoidної хоріоїдальної васкулопатії, діабетичного набряку жовтої плями (DME), інших ретинопатій, таких як хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), хоріоїдальна неоваскулярна мембрана (CNVM), цистоїдний набряк жовтої плями (CME), епіретинальна мембрана (ERM) та макулярна дірка,

60

гіпертрофічних змін пігментного епітелію сітківки (RPE), атрофічних змін пігментного епітелію сітківки, відшарування сітківки, оклюзії хоріоїдеальних вен, оклюзії вени сітківки, корнеального ангіогенезу після, наприклад, кератиту, трансплантації рогівки або кератопластики, корнеального ангіогенезу через гіпоксію (наприклад, індукований тривалим носінням контактних лінз), птеригіуму кон'юктиви, субретинального набряку, внутрішньоутробного набряку, захворювання Штаргардта та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів, який включає: введення терапевтично ефективної кількості сполуки за представленим розкриттям. Сполуки за представленим розкриттям представляють собою інгібітори HTRA1. Таким чином, сполуки за представленим розкриттям є прийнятними в попередженні та лікуванні широкого діапазону захворювань, опосередкованих (повністю або частково) HTRA1. Сполуки за представленим розкриттям також є прийнятними для інгібування протеазної активності HTRA1 в оці та в інших місцях. Завдяки своєму профілю активності, сполуки за представленим розкриттям є особливо прийнятними для лікування та/або попередження очних розладів, таких як вікова макулярна дегенерація (AMD), така як волога AMD або суха AMD, географічна атрофія, діабетична ретинопатія, захворювання Штаргардта, хоріоїдальна неоваскуляризація (CNV), та діабетичний набряк жовтої плями (DME).

Додатково, сполуки за представленим розкриттям можуть бути корисними в лікуванні інших захворювань, в які може бути залучений HTRA1, включаючи ангіоматозну проліферацію сітківки, фовеомакулярну проліферацію, кістково-м'язові захворювання, включаючи остеоартрит, дегенерацію спинного диску, ревматоїдний артрит, м'язову дистрофію та остеопороз, та лікування аутологічних хондроцитів перед внутрішньосуглобовою імплантацією.

Введення

Сполуки та композиції, описані в даному документі можуть, наприклад, вводитися перорально, парентерально (наприклад, підшкірно, внутрішньошкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, внутрішньосуглобово, внутрішньоартеріально, інтрасиновіально, інтрастернально, інтратекально, внутрішньовогнищево та шляхом внутрішньочерепної ін'єкції або інфузії), за допомогою інгаляційного спрею, місцево, ректально, назально, буккально, вагінально, у вигляді імплантованої капсули, шляхом ін'єкції, підшкірно, внутрішньочеревно, трансмукозально, або в офтальмологічному препараті, з дозуванням, яке знаходиться в діапазоні від приблизно 0,01 мг/кг до приблизно 1000 мг/кг, (наприклад, від приблизно 0,01 до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 0,1 до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 1 до приблизно 100 мг/кг, від приблизно 1 до приблизно 10 мг/кг) кожні від 4 до 120 годин, або відповідно до вимог конкретного лікарського засобу, лікарської форми та/або способу введення. Взаємозв'язок дозування для тварин та людей (на основі міліграмів на квадратний метр поверхні тіла) є описаним Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 50, 219-244 (1966). Площа поверхні тіла може бути приблизно визначена з висоти та маси пацієнта. Дивіться, наприклад, Scientifc Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 537 (1970). В певних варіантах здійснення композиції вводять пероральним або ін'єкційним шляхом введення. Способи в даному документі передбачають введення ефективної кількості сполуки або композиції сполука для досягнення бажаного або заявленого ефекту. Як правило, фармацевтичні композиції за представленим розкриттям будуть вводиться від приблизно 1 до приблизно 6 разів на день або альтернативно, як безперервна інфузія. Таке введення може використовуватися як хронічна або гостра терапія.

Потрібними можуть бути більш низькі або більш високі дози, ніж зазначені вище. Конкретні схеми дозування та лікування для будь-якого конкретного пацієнта будуть залежати від безлічі чинників, включаючи активність конкретної сполуки, яка використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, час введення, швидкість виведення, комбінацію лікарських засобів тяжкість та перебіг захворювання, стан або симптоми, схильність пацієнта до захворювання, а також рішення лікаря.

Лікарські форми включають від приблизно 0,001 міліграмів до приблизно 2000 міліграмів (включаючи, від приблизно 0,001 міліграмів до приблизно 1000 міліграмів, від приблизно 0,001 міліграмів до приблизно 500 міліграмів, від приблизно 0,01 міліграмів до приблизно 250 міліграмів, від приблизно 0,01 міліграмів до приблизно 100 міліграмів, від приблизно 0,05 міліграмів до приблизно 50 міліграмів, та від приблизно 0,1 міліграмів до приблизно 25 міліграмів) сполуки формули I (та/або сполуки будь-якої іншої формули, описаної в даному документі) або її солі (наприклад, фармацевтично прийнятної солі), як визначено будь-де в даному документі. Лікарські форми, крім того, можуть включати фармацевтично прийнятні носії та/або додатковий терапевтичний агент.

Що стосується офтальмологічного препарату, оскільки AMD та споріднені захворювання (включаючи суху AMD, вологу AMD, географічну атрофію, діабетичну ретинопатію, ретинопатію

недоношених, поліпoidну хоріоїдальну васкулопатію, та дегенерацію клітин сітківки або фоторецепторів) насамперед впливають на задню частину ока, локальне введення, таке як місцеве введення, трансклеральна доставка лікарського засобу та інтравітреальне введення, може бути кращим за системне введення. Інтравітреальне введення, крім того, може бути розділене, на інтравітреальну ін'єкцію та інтравітреальні імпланти. Найбільш широко використовуються інтравітреальні ін'єкції. Продукти, які використовуються як інтравітреальна ін'єкція, включають Trivaris® (ацетонід триамцинолону), Triescence® (ацетонід триамцинолону, Alcon Fort Worth, TX), Macugen® (пегаптаніб натрію, Bausch та Lomb, Rochester, NY), Lucentis® (ін'єкцію ранібізумаб, Genentech, South San Francisco, CA), Ozurdex® (дексаметазон, Allergan, Inc., Irvine, CA) та Iluvien® (флюцинолону ацетонід, Alimera Sciences, Alpharetta, GA). Переважний діапазон дозування для локального введення в задню частину ока становить від 0,001 мг до 100 мг (включаючи від приблизно 0,01 міліграмів до приблизно 500 міліграмів, від приблизно 0,05 міліграмів до приблизно 250 міліграмів, від приблизно 0,05 міліграмів до приблизно 100 міліграмів, від приблизно 0,1 міліграмів до приблизно 50 міліграмів, від приблизно 0,1 міліграмів до приблизно 25 міліграмів, та від приблизно 0,1 міліграмів до приблизно 10 міліграмів). Посилання щодо предмету офтальмологічної доставки лікарських засобів включають:

Kompella U.B. et al., Recent Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. 2010 1(3): 435-456; Gaudana R. et al., Ocular Drug Delivery, AAPS Journal, Vol. 12, No. 3: 348-360 (2010); Haghjoo N. et al., Sustained Release Intraocular Drug Delivery Devices for Treatment of Uveitis, J. Ophthalmic Vis. Res. 2011; 6 (4): 317-329; Kuno N. and Fujii S. Recent Advances in Ocular Drug Delivery Systems, Polymers (2011), 3:193-221; Patel A. et al., Ocular Drug Delivery Systems: An Overview, World J. Pharmacol. (2013) 2:47-64; Morrison P. W. J. and Khutoryanskiy V. V. Advances in Ophthalmic Drug Delivery, Ther. Deliv. (2014) 5:1297-1315; Chen H. Recent Developments in Ocular Drug Delivery, J. Drug Target (2015), 23:597-604; всі з яких є включеними у вигляді посилання.

Для лікування та/або попередження очних розладів, як описано вище, переважний шлях введення сполуки за представленим розкриттям є місцевим на око або за допомогою системи доставки очного лікарського засобу. Внутрішньоочні ін'єкції представляють собою інший спосіб введення сполук за представленим розкриттям, який є прийнятним для таких цілей.

Доставка в ділянки всередині ока може бути здійснена шляхом ін'єкції, з використанням канюлі або іншого інвазивного пристрою, призначеного для введення точно дозованих кількостей бажаного препарату в конкретну ділянку або тканину всередині ока (наприклад, задня камера або сітківка). Внутрішньоочна ін'єкція може бути в склоподібне тіло (інтравітреальною), під кон'юнктиву (субкон'юнктивальною), за око (ретробульбарною), в склеру або під капсулу тенона (субтенональна) та може бути у формі депо. Інші внутрішньоочні шляхи введення та місця ін'єкції та форми також розглядаються та знаходяться в межах обсягу представленого винаходу.

Сполуки відповідно до представленого розкриття можуть бути сформульовані за способом, відомим кваліфікованим фахівцям в даній галузі, з тим, щоб надати адекватну доставку на тильну частину ока, яка може здійснюватися шляхом регулярного дозування, такого як очні краплі, або з використанням системи доставки для отримання контрольованого вивільнення, такого як повільне вивільнення, сполук відповідно до представленого розкриття.

Переважні очні препарати сполук за представленим розкриттям включають водні розчини, суспензії або гелі даних сполук у формі крапель рідини, рідких промивок, спреїв, мазей або гелів, в суміші з ексципієнтами, прийнятними для виробництва та використання таких форм застосування. Альтернативно, сполуки за представленим розкриттям можуть застосовуватись до ока через ліпосоми або інші системи очної доставки, які є відомими в даній галузі.

Відповідні рівні дозування можуть бути визначені будь-яким прийнятним способом, відомим кваліфікованим фахівцям в даній галузі лікування очних захворювань. Переважно, активна речовина вводиться з частотою від 1 до 4 разів на день шляхом місцевого введення або менш часто, якщо використовується система доставки лікарського засобу. Як правило, очний препарат, призначений для місцевого застосування, містить активний інгредієнт в діапазоні концентрацій від приблизно 0,001 % до 10 %.

Тим не менш, фактичні рівні дозування та часовий режим введення активних інгредієнтів у фармацевтичні композиції за представленим розкриттям можуть варіюватися таким чином, щоб отримати кількість активного інгредієнта, який є ефективним для досягнення бажаної терапевтичної відповіді для конкретного пацієнта, композиції та способу введення, не будучи токсичними для пацієнта. Таким чином, необхідним може бути, де це доречно, відхилятися від заявлених кількостей, зокрема, в залежності від віку, статі, маси тіла, дієти та загального стану здоров'я пацієнта, шляху введення, індивідуальної відповіді на активний інгредієнт, природи

препарату, та часу або інтервалу, протягом якого відбувається введення. Таким чином, в деяких випадках може бути задовільним керуватися меншою, ніж зазначена вище мінімальна кількість, тоді як в інших випадках зазначена верхня межа має бути перевищеною. Це може у разі введення більших кількостей доцільно розділити на декілька індивідуальних доз, розподілених протягом дня.

В одному аспекті сполуки за представленим розкриттям можуть спільно вводиться з одним або декількома додатковими агентами, додаткові агенти включають, але не обмежуються цим Acuvail® (офтальмологічний розчин трометаміну кеторолаку), AK-Con-A®/OcuHist® (феніраміну maleату-нафазоліну HCl, офтальмологічний розчин), Akten® (офтальмологічний гель лідокаїну HCl), Alamast® (офтальмологічний розчин пеміроласт калію), Alphagan® (офтальмологічний розчин бримонідину тартрат), Berpreve® (офтальмологічний розчин бепотастину бкзилату), Besivance® (офтальмологічна суспензія бесифлоксацину), Betaxon® (офтальмологічна суспензія левобетаксололу HCl), Cosopt® (дорзоламід HCl - тимололу maleат, офтальмологічний розчин), Cystaran® (офтальмологічний розчин цистеаміну HCl), Durezol® (офтальмологічний емульсія дифлупредната), Eyiea® (інтравітреальна ін'єкція афліберсепту), Jetrea® (інтравітреальна ін'єкція окріплазміну), Lotemax® (офтальмологічна суспензія лотепреднолу етабонату), Lucentis® (ін'єкція ранібізумабу), Lumigan® (офтальмологічний розчин біматопросту), Macugen® (інтравітреальна ін'єкція пегаптанібу), Ocuflor® (офтальмологічний розчин офлоксацину), Omidria® (ін'єкція фенілефрину та кеторолаку), Ozurdex® (інтравітреальний імплант дексаметазону), Quixin® (офтальмологічний розчин левофлоксацину), Rescula® (офтальмологічний розчин унопростон ізопропілу 0,15 %), Restasis® (офтальмологічна емульсія циклоsporину), Salagen® (таблетки пілокарпіну HCl), Travatan® (travoprost офтальмологічний розчин травопросту), Valcyte® (таблетки та оральний розчин валганцикловіру HCl), Vistide® (таблетки цидофовіру), Visudyne® (ін'єкція вертепорфіну), Vitrasert® (імплант ганцикловіру), Vitravene® (fomivirsen ін'єкція фомівірсену), Zioptan® (tafluprost офтальмологічний розчин тафлупросту), Zirgan® (офтальмологічний гель ганцикловіру), та Zymarid® (офтальмологічний розчин гатіфлоксацину). Крім того, сполуки розкриття можуть спільно вводиться з одним або декількома інгібіторами VEGF-опосередкованого ангіогенезу, такими як, наприклад, ACTB-1003 (Edding Pharm, CN), апатиніб, акситиніб, бевацизумаб, бевазіраніб, BMS-690514 (Bristol-Myers Squibb (BMS), NY), бриваніб, цедіраніб, CT-322 (Adnexus/BMS, MA), довітиніб, ленватиніб, форетиніб, KH-902/конберцепт (схвалений в CN для ексудативної макулярної дегенерації), лініфаніб, MGCD-265 (Mirati Therapeutics, CA), мотесаніб, елпамотид, пазопаніб, пегаптаніб, ранібізумаб, регорафеніб, рубоксистаурін, сорафеніб, SU-14813 (Pfizer, CT), сунітиніб, телатиніб, TG-100801, тивозаніб, TSU-68 (Taiho Pharmaceuticals, JP), вандетаніб, варгатеф, ваталаніб та Carbometyx® (таблетки кабозантинібу, Exelixis, CA), або з інгібіторами інших сигнальних шляхів, таких як дисульфірам, фенретинід, мекамиламін, PF-04523655 (Pfizer, CT), сонепцизумаб, тандоспірон та волоциксімаб.

Додаткові агенти, які можуть бути використані для спільного введення, включають: відомі вітаміни та антиоксиданти, такі як AREDS/AREDS2 (добавки, які використовуються в дослідженні захворювань очей, пов'язаних з віком/дослідженні 2, National Eye Institute, US), омега-3 жирні кислоти, лютеїн, зеаксантин, вітамін А; модулятори візуального циклу, такі як еміксустат (ACU-4429, Acucela, WA); протизапальні агенти, такі як Illuvien® (флуоцинолону ацетонід), сиролімус, Triesence®/Trivaris® (ацетонід триамцинолону); модулятори комплементу, такі як ламалізумаб, Soliris® (екулізумаб, Alexion, CT); амілоїдні модулятори, такі як GSK933776 (GlaxosmithKline, PA), RN6G (PF-04382923, Pfizer, CT) та модулятори фактора росту, отримані з тромбоцитів, такі як, наприклад, Fovista® (pegpleranib, Ophthotech, NY).

В певних варіантах здійснення додаткові агенти можуть вводиться окремо (наприклад, послідовно; за різними режимами перекривання), як частина режиму множинної дози, зі сполуками за представленим розкриттям (наприклад, одна або декілька сполук формули (I) та/або сполука будь-якої іншої формули, включаючи будь-який підвид або його конкретні сполуки). В інших варіантах здійснення, дані агенти можуть бути частиною однієї дозованої форми, змішаної разом зі сполуками за представленим розкриттям в одній композиції. В ще одному варіанті здійснення, дані агенти можуть бути надані у вигляді окремої дози, яка вводиться приблизно в той же час, що і одна або декілька сполук формули (I) (та/або сполука будь-якої іншої формули, включаючи будь-який підвид або його конкретні сполуки), вводяться (наприклад, одночасно з введенням однієї або декількох сполук формули (I) (та/або сполука будь-якої іншої формули, включаючи будь-який підвид або його конкретні сполуки)). Коли композиції за представленим розкриттям включають комбінацію сполук формул, описаних в даному документі, та один або декілька додаткових терапевтичних або профілактичних засобів, як сполука, так і додатковий агент можуть бути присутні в рівнях дозування від приблизно 1 до

100 %, та більш переважно від приблизно 5 до 95 % дози, яку зазвичай вводять в режимі монотерапії.

Композиції за представленим розкриттям можуть містити будь-які звичайні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти або ексципієнти. В деяких випадках рН препарату може регулюватись за допомогою фармацевтично прийнятних кислот, основ або буферів для підвищення стабільності сформульованої сполуки або її форми доставки.

Композиції за представленим розкриттям можуть бути введені перорально у будь-якій перорально прийнятній дозованій формі, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, емульсії та водні суспензії, дисперсії та розчини. У випадку таблеток для перорального застосування носії, які зазвичай використовуються, включають лактозу та кукурудзяний крохмаль. Крім того, зазвичай додають змащувальні агенти, такі як стеарат магнію. Для перорального введення у формі капсул корисні розріджувачі представляють собою лактозу та висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії та/або емульсії вводяться перорально, активний інгредієнт може бути суспендований або розчинений в олійній фазі, та потім об'єднаний з емульгуючими та/або суспендуєчими агентами. Якщо потрібно, можуть додаватися певні підсолоджувачі, та/або ароматизатори, та/або барвники. Біологічна функція

Застосованість представленого розкриття може бути продемонстрована одним або більше з наступних способів або іншими способами, відомими в даній галузі:

Аналіз повної довжини HTRA1

Серійні розбавлення (1/3) від 1000 мкМ вниз до 0,051 мкМ досліджуваних сполук отримували в диметилсульфоксиді (ДМСО). Потім 2 мкл розчину з кожного розбавлення додавали до 100 мкл 4 нМ повнорозмірного людського His-HTRA1 в буфері для аналізу (50 мМ Tris, рН 7,5, 200 мМ NaCl та 0,25 % 3-[(3-холамідопропіл)диметиламоніо]-1-пропансульфонату або CHAPS) в білих незв'язуючих 96-лункових планшетах. Розчини для аналізу перемішували протягом 5 секунд на шейкерній пластині та інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Мса-H₂OPT (Mca-Ile-Arg-Arg-Val-Ser-Tyr-Ser-Phe-Lys(Dnp)-Lys-OH трифторацетатна сіль) (Mca = 7-метоксикумарин-4-оцтова кислота; Dnp = динітрофеніл) (5 мкМ) в 100 мкл буфера для аналізу додавали до розчинів для аналізу. Реакційну суміш струшували протягом 5 секунд на шейкерній пластині та відщеплення Мса-H₂OPT контролювали з використанням спектрофотометрії (SpectraMax M3 від Molecular Devices, CA) протягом 10 хвилин (Exλ = 330 нм; Emλ = 420 нм). Відсоток інгібування обчислювали, застосовуючи підбір значень до стандартної математичної моделі для визначення кривої відповіді на дозу.

Приклад	HtrA1 IC ₅₀ (мкМ)
1	0,013
2	0,14
3	0,057
4	0,11
5	0,013
6	0,051
7	0,017
8	0,028
9	0,058
10	0,15
11	0,050
12	0,029
13	0,044
14	0,05
15	0,057
16	0,055
17	0,034
18	0,062
19	0,076
20	0,10
21	0,043
22	0,022
23	0,021
24	0,023

Приклад	HtrA1 IC ₅₀ (мкМ)
66	0,024
67	0,030
68	0,040
69	0,073
70	0,11
71	0,19
72	0,077
73	0,054
74	0,13
75	0,028
76	0,024
77	0,037
78	0,024
79	0,050
80	0,029
81	0,029
82	0,15
83	0,041
84	0,015
85	0,020
86	0,027
87	0,019
88	0,053
89	0,079

25	0,020
26	0,025
27	0,069
28	0,013
29	0,035
30	0,083
31	0,017
32	0,018
33	0,021
34	0,015
35	0,071
36	0,076
37	0,33
38	0,051
39	0,07
40	0,02
41	0,097
42	0,053
43	0,091
44	0,21
45	0,17
46	0,12
47	0,072
48	0,067
49	0,11
50	0,095
51	0,42
52	0,15
53	0,13
54	0,059
55	0,12
56	0,18
57	0,13
58	0,38
59	0,41
60	0,14
61	0,02
62	0,023
63	0,014
64	0,043
65	0,034

90	0,040
91	0,15
92	0,060
93	0,061
94	0,062
95	0,060
96	0,063
97	0,075
98	0,040
99	0,038
100	0,045
101	0,037
102	0,064
103	0,027
104	0,023
105	0,043
106	0,044
107	0,23
108	0,22
109	0,081
110	0,13
111	0,14
112	0,060
113	0,047
114	0,20
115	0,078
116	0,072
117	0,063
118	0,064
119	0,052
120	0,13
121	1,1
122	0,063
123	0,13
124	0,089
125	0,014
126	0,092
127	0,91
128	0,011
129	0,017
130	1,4

Синтез

- Вихідні речовини, які використовуються для синтезу, або були отримані, або були придбані з комерційних джерел, таких як, але не обмежуючись ними, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, Енамін, PharmaBlock, VWR Scientific, та подібні. Хроматографічні колонки з оберненою фазою та з нормальною фазою були придбані у Teledyne ISCO, Inc. (NE), та сепаратори фаз Isolute були придбані у Biotage (NC). Аналіз ядерного магнітного резонансу (ЯМР) проводили з використанням спектрометра Varian Mercury 300 МГц з відповідним дейтерованим розчинником. РХ-МС-аналіз проводили з використанням Waters Acquity UPLC з детектором QDA MS з використанням колонки Waters C18 BEH 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм, елюючи від 95:5 до 0:100 H₂O:MeCN+0,1 % мурашиної кислоти зі швидкістю потоку 0,6 мл/хв. протягом 3,5 хвилин. Детектор QDA MS був створений для сканування як в позитивних, так і в негативних іонних режимах в діапазоні від 100 до 1200 Дальтон. Загальні способи одержання сполук можуть бути модифіковані шляхом використання відповідних реагентів та умов для введення різних фрагментів, знайдених у структурах, як передбачено в даному документі.

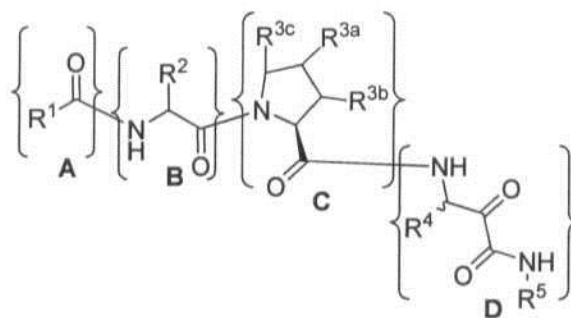
Скорочення

Прибл.	приблизно	
Boc	трет-бутилкарбонат	
C	Цельсій	
Cbz	карбоксибензил	
Ср*	пентаметилциклопентадієн	
DBU	1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен	
DME	диметоксіетан	
ДМФ	диметил формамід	
DMP	періодинан Десса-Мартіна	
DMSO	диметилсульфоксид	
EDC	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід	
EtOAc	етилацетат	
Et	етил	
екв.	еквіваленти	
год.	години	
HATU	1-[біс(диметиламіно)метиле]н-1Н-1,2,3-триазоло[4,5- <i>b</i>]піридинію	3-
HOBT	оксид гексафторфосфат	
IBX	гідроксибензотриазол	
г	2-йодоксибензойна кислота	
л	grams	
PX-MC	літер	
рід.	РХ-МС рідинна хроматографія - мас-спектрометрія	
M	LiHMDS	літію біс(триметилсиліл)амід
Me	рід.	рідина, рідкий
MeCN	M	молярний
мг	Me	метил
мл	MeCN	ацетонітрил
ммоль	мг	міліграми
моль	мл	мілілітр
Ms, Mes або	ммоль	мілімолі
Мезил	моль	молі
MC	Ms, Mes або	метансульфоніл
MTBE	Мезил	
NHS	MC	мас-спектрометрія
NMM	MTBE	метил-трет-бутиловий простий ефір
Pr або iPr	NHS	N-гідроксисукцинімід
Ph	NMM	N-метил морфолін
Кімнатна	Pr або iPr	пропіл або ізопропіл
температура	Ph	феніл
нас.	Кімнатна	температура навколишнього середовища, приблизно 21-25 °C
ТГФ	температура	
ТШХ	нас.	насичений
ТФО	ТГФ	тетрагідрофуран
Tf ₂ O	ТШХ	тонкошарова хроматографія (як правило на основі силікагелю)
мкл	ТФО	трифтороцтова кислота
мас. %	Tf ₂ O	трифторметансульфоновий ангідрид
	мкл	мікролітр
	мас. %	масовий відсоток

5 Загальна схема синтезу

В деяких варіантах здійснення, сполуки, описані в даному документі, можуть бути отримані, як описано в наступних загальних схемах синтезу. Дані сполуки можуть розглядатися як такі, які складаються з чотирьох одиниць, як показано в загальній структурі: A - R¹-C(O) група, B - α-аміноацильна група, C - пролільна група, та D - α-амінокетоамідна група. Всі змінні в загальній структурі та в схемах синтезу є, якщо не вказано інше, як визначено, у формулі винаходу.

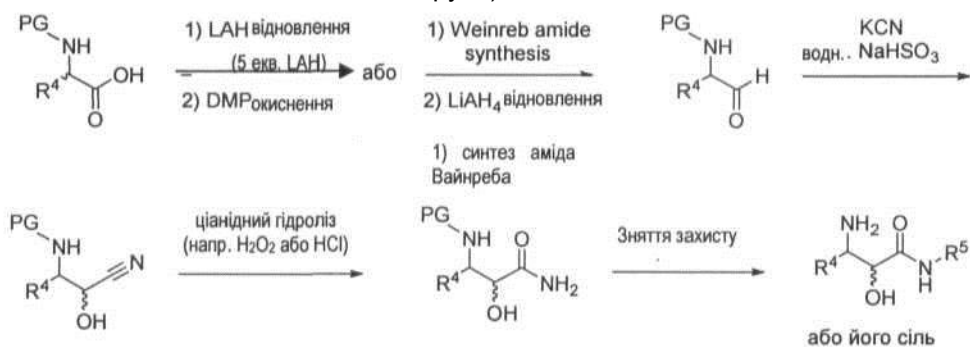
Загальна структура



В схемах, якщо не зазначено інше, PG представляє собою загальноприйняту захисну групу (наприклад, BOC або CBz для аміно групи, алкіловий складний ефір для карбоксильної або бороновокислотної групи); LG представляє собою групу, яка відщеплюється (наприклад, метансульфонілокси); Nuc представляє собою нуклеофіл (наприклад, N₃ або піперидин); та R представляє собою захисну групу або одну або декілька необов'язково захищених A, B, C, D одиниць.

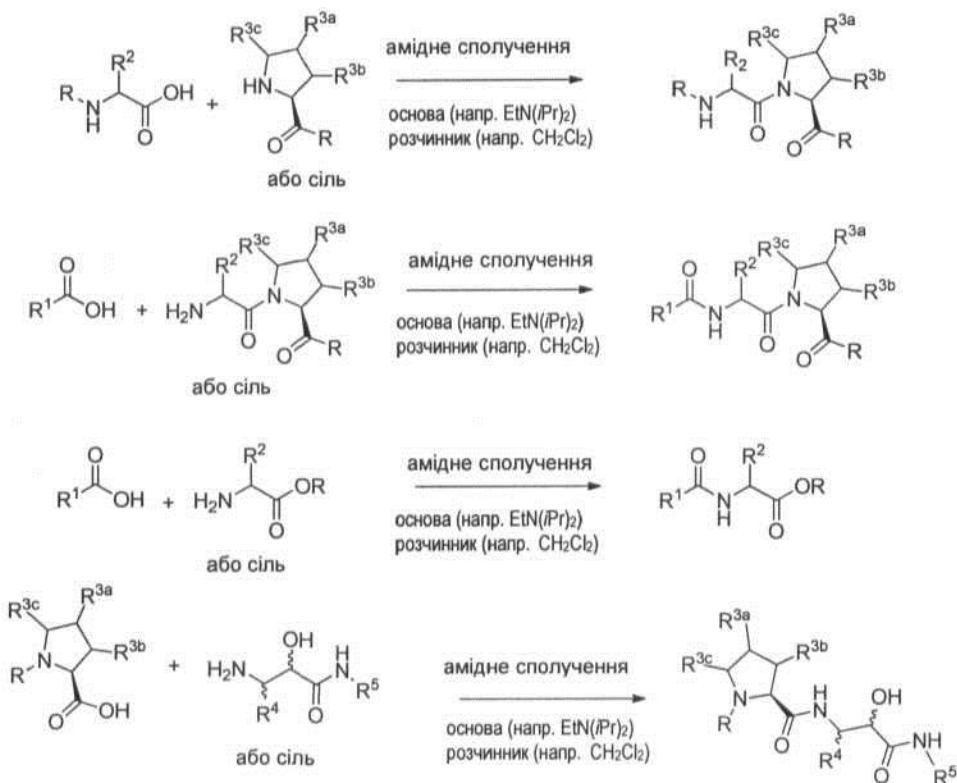
Спосіб А: Синтез аміно-2-гідроксіамідів

Відповідним чином захищена α-амінокислота (комерційно доступна, або іншим чином отримана з відповідного кетона з використанням відомих процедур, таких як Naydenova, E. D., et al. Eur. J. Med. Chem. 2008, 43, 1199-1205) може бути відновлена до первинного спирту (наприклад, з використанням LiAlH₄), та потім окиснена до альдегіда з використанням відповідного окиснюючого реагента (наприклад, періодинана Десса-Мартіна). Альтернативно, α-амінокислота може бути перетворена в альдегід за рахунок відновлення. Наприклад, кислота може бути сполучена з N, O-диметилгідроксиаміном з використанням умов амідного сполучення, описаних в літературі (наприклад Valeur, E., et al. Chem. Soc. Rev. 2009, 38, 606-631), отримуючи амід Вайнреба, який відновлюють (наприклад, з використанням LiAlH₄), отримуючи α-аміноальдегід. Отриманий в результаті α-аміноальдегід взаємодіє з ціанідною сіллю (наприклад, KCN) в водних кислотних умовах (таких як водний NaHSO₃), даючи 1-аміно-2-гідроксиціанід. Ціанід гідролізується до гідроксіацетаміду (наприклад, за рахунок окиснюючих умов, таких як пероксид водню). Потім N-захищений 1-аміно 2-гідроксіацетамід перетворюється в 1-аміно 2-гідроксіацетамід або його сіль шляхом видалення захисної групи з азоту (наприклад, із сильною кислотою, таких як HCl для Boc групи).



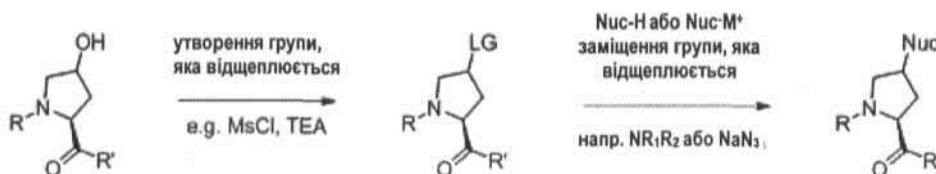
Спосіб В: Амідне сполучення

В декількох випадках ключові зв'язки в межах сполук за представленим винаходом можуть бути зібрані з використанням стандартного хімічного підходу амідного сполучення. Наприклад, заміщений аналог проліну (або його сіль) може бути зв'язані разом відповідною карбоною кислотою, отримуючи сполучений продукт в стандартних умовах амідного сполучення (наприклад, HATU, EtN(iPr)₂). Типові умови амідного сполучення є описаними в літературі, включаючи оглядову статтю Eric Valeur та Mark Bradley в Chemical Society Reviews, 2009, 38, 606-631.



Спосіб С: Синтез 4-заміщених аналогів проліну шляхом нуклеофільного заміщення

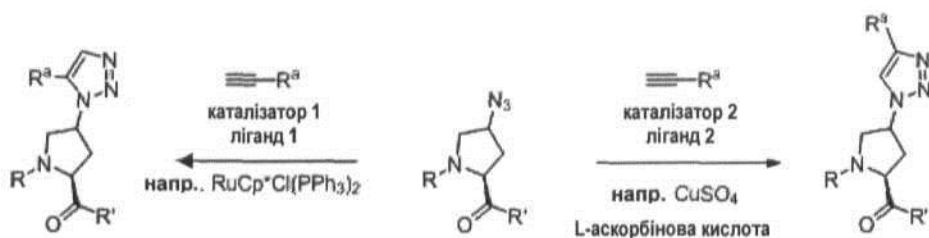
Спиртовий фрагмент 4-гідроксипролінового аналога перетворюється в прийнятну групу, яка відщеплюється (наприклад мезилат), в стандартних умовах та потім взаємодіє в присутності прийнятного нуклеофіла (наприклад, аміну, азиду) в присутності основи (наприклад, Et₃N або NaH), отримуючи 4-заміщену пролінову похідну. Пролін може бути захищеним по проліновому азоту (наприклад, Boc, Cbz) або може бути додатково функціоналізованим α-амінокислотою або похідною. Пролін може містити 2-амідний або 2-складноєфір фрагмент.



R' представляє собою або OR або NHR

10 Спосіб D: Синтез 4-триазол-заміщених аналогів проліну

Відповідний 4-азидопрولیновий аналог, отриманий, як в способі С, взаємодіє з термінальним алкіном (таким як 2-метил-3-бутин-2-ол) в умовах циклоприєднання, каталізованого перехідним металом (таким як Cr⁺RuCl(PPh₃)₂, як описано в літературі: Boren, B. C., et al. J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 8923-8930), отримуючи в результаті 1,5-ізомер 4-триазол-заміщених аналогів проліну. Альтернативно, шляхом застосування іншої каталітичної системи з перехідним металом (такої як CuSO₄/L-аскорбінова кислота, як описано в літературі: Rostovtsev, V. V., et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-2599) 1,4-циклоприєднання продукт може бути сприятливим.

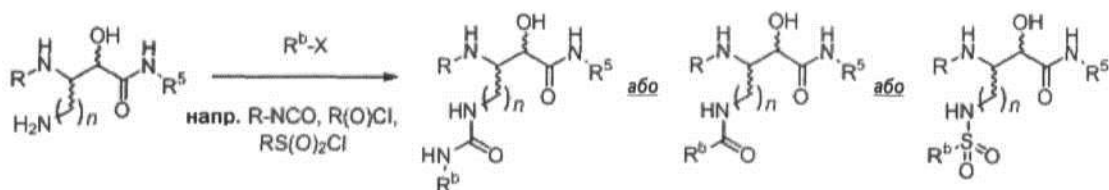


R^a представляє собою замісник для гетероарильної групи, як визначено в формулі (I)

R' представляє собою або OR або NHR

Спосіб Е: Модифікація амінів на R⁴

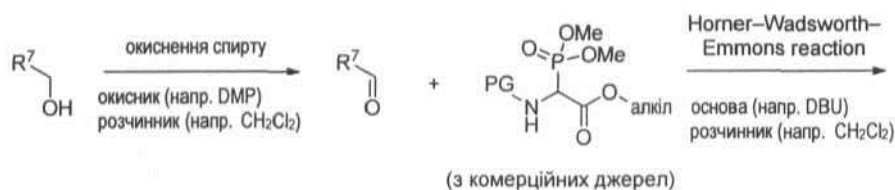
В певних прикладах, замісник по сусідству з кетоамідом або аміно 2-гідроксіамідом бути додатково функціоналізованим. Наприклад, амін потім може взаємодіяти з низкою ацилюючих реагентів, включаючи ізоціанати, ацилхлориди та сульфонілхлориди з отриманням додатково функціоналізованих аналогів.



R^b представляє собою групу для сечовини, амідів та сульфонамідів, як представлено у визначенні R⁹ для формули (I)

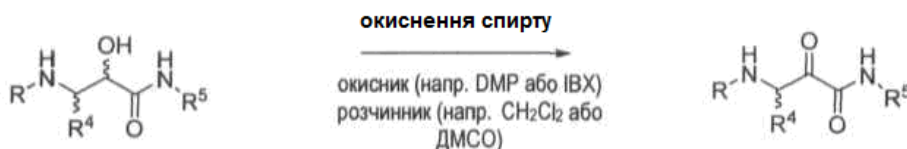
Спосіб F: Синтез α-монозаміщених α-амінокислотних похідних

Серії α-монозаміщених α-амінокислотних похідних можуть бути отримані шляхом тристадійного синтезу з первинного спирту. Спирт спочатку окиснюють до альдегіда в стандартних умовах спиртового окиснення (наприклад, DMP окиснення). Отриманий в результаті альдегід може взаємодіяти з α-фосфорил-α-амінокислотними похідними за реакцією Хорнера-Вадсворта-Еммонса, після стандартних літературних процедур (наприклад, St. Jean Jr. D. J., et al. J. Med. Chem., 2014, 57, 309-324). Подальша гідрогенізація олефіну α,β-ненасиченого β-аміно складного ефіру може бути полегшена в звичайних умовах гетерогенної каталітичної гідрогенізації (наприклад, Pd/C, H₂ балонний), отримуючи α-монозаміщену α-амінокислотну похідну.



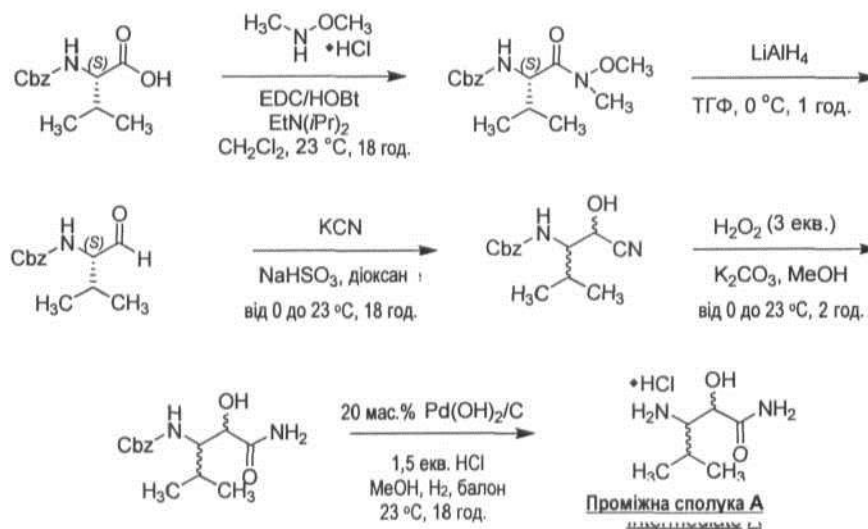
Спосіб G: Окиснення 2-гідроксіамідів до кетоамідів

2-гідроксіамід може бути окисненим до відповідного кетоаміду в стандартних умовах спиртового окиснення, з використанням окиснюючих агентів, таких як DMP або IBX. Репрезентативні ум окиснення спирту кетоамідів можуть бути знайдені в останньому огляді Risi, Pollini та Zanirato in Chem. Rev., 2016, 116, 3241-3305.



Отримання проміжних сполук

Проміжна сполука А: 3-Аміно-2-гідрокси-4-метилпентанаміду гідрохлорид



Стадія 1: Отримання бензил (S)-(1-(метокси(метил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату

В 500 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали N-Cbz-L-валін (18,6 г, 74 ммоль, 1,0 екв.), N, O-диметилгідроксиамін гідрохлорид (8,6 г, 88 ммоль, 1,2 екв.), EDC (17 г, 88 ммоль, 1,2 екв.), HOBt (1,2 г, 8,8 ммоль, 0,1 екв.) та CH_2Cl_2 (200 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)_2 (31 мл, 177 ммоль, 2,0 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) та виливали в 500 мл ділильну лійку, яка містить воду (100 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 М водним розчином HCl (2 × 100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, отримуючи жовту олію, яку використовували безпосередньо на наступній стадії (11,3 г).

Стадія 2: Отримання бензил (S)-(3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату

У висушену на вогні 500 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали твердий LiAlH_4 (3,6 г, 95 ммоль, 1,5 екв.) та безводний ТГФ (100 мл). Сіру суспензію охолоджували до 0°C на крижаній бані та колбу оснащували 200 мл ділильною лійкою. Отримували розчин бензил (S)-(1-(метокси(метил)аміно)-3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамату (18,8 г, 64 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (100 мл) та по краплям додавали за допомогою ділильної лійки до сірої суспензії протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом додаткової 1 год. та потім охолоджували до -10°C на бані/насичений сольовий розчин. Реакцію гасили шляхом додавання по краплям водного NaHSO_4 розчину (11,4 г в 100 мл води, 83 ммоль, 1,3 екв.) протягом 30 хвилин, та густій суспензії давали нагрітися до кімнатної температури. Суспензію промивали EtOAc (3 × 100 мл), яку декантували з твердої речовини, та об'єднані органічні фази завантажували в 500 мл ділильну лійку. Органічний шар промивали нас. водним NaHCO_3 (100 мл), 1 М водним розчином HCl (100 мл), водою (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували отримуючи злегка непрозору олію, яку використовували безпосередньо без додаткової очистки.

Стадія 3: Отримання бензил (1-ціано-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)карбамату

В 500 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали неочищений бензил (S)-(3-метил-1-оксобутан-2-іл)карбамат (64 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (66 мл). Розчин охолоджували до 0°C та обробляли 40 % водним розчином натрію бісульфіту (33 мл, 128 ммоль, 2 екв.), з наступною обробкою KCN (8,3 г, 128 ммоль, 2 екв.). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (200 мл) та виливали в 500 мл ділильну лійку та екстрагували EtOAc (3 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (150 г), з елюванням від 100:0 до 50:50 Гексани: EtOAc , як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді прозорої олії (8,8 г).

Стадія 4: Отримання бензил (1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)карбамату

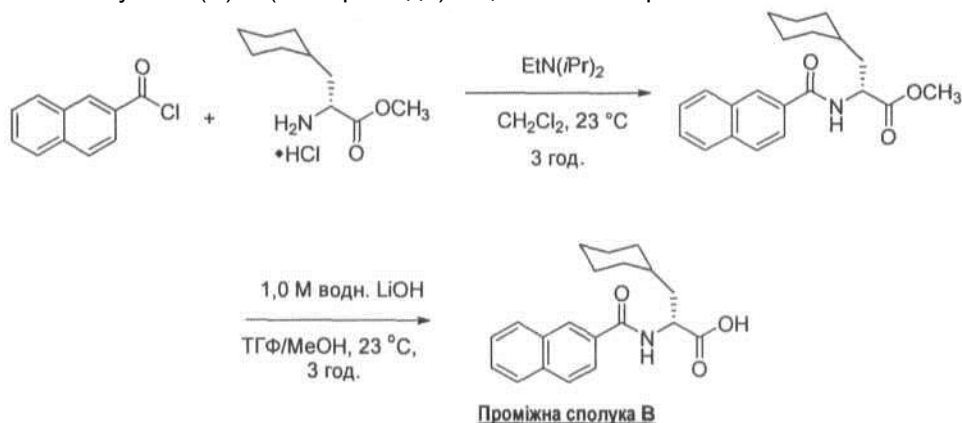
В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (1-ціано-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)карбамат (12,0 г, 46 ммоль, 1,0 екв.),

K_2CO_3 (7,0 г, 50 ммоль, 1,1 екв.) та метанол (180 мл). Оранжеву суспензію охолоджували до 0 °С, та додавали 35 мас. % водний H_2O_2 (13,3 мл, 137 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 1 год., та потім нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом додаткової 1 год. ТШХ аналіз в цей момент часу показав перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та натрію тіосульфат (23 г, 146 ммоль, 3,2 екв.) додавали 4 порціями протягом 30 хвилин та перемішували при кімнатній температурі протягом додаткової 30 хвилин. Жовту суміш виливали в 1 л ділильну лійку, яка містить воду (600 мл) та екстрагували $EtOAc$ (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували отримуючи жовту олію. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (140 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 $CH_2Cl_2:MeOH$, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже жовтої твердої речовини (4,25 г).

Стадія 5: Отримання 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентанаміду гідро хлориду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)карбамат (4,25 г, 1,5 ммоль, 1,0 екв.) та метанол (20 мл). Вміст колби продували рівномірним потоком N_2 протягом 10 хвилин, та потім додавали 20 мас. % $Pd(OH)_2$ на вугіллі (1,0 г), та N_2 продування продовжували протягом наступних 10 хвилин, після чого N_2 вхід замінювали на балонний H_2 . Продування вмісту колби H_2 продовжували протягом 10 хвилин, та потім барботажний вихід видаляли та реакцію перемішували в атмосфері балонного H_2 протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС аналіз показав деякий залишок вихідної речовини, та далі додавали 10 М водний розчин HCl (640 мкл, 6,4 ммоль, 1,5 екв.), та суміш перемішували в атмосфері балонного H_2 протягом 4 год., доки вся вихідна речовина не витратиться. Балон з H_2 видаляли та чорну суспензію фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, та шар промивали CH_2Cl_2 (3 × 10 мл). Децю жовтий фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,23 г).

Проміжна сполука В: (R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропанова кислота



Стадія 1: Отримання метил (R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноату

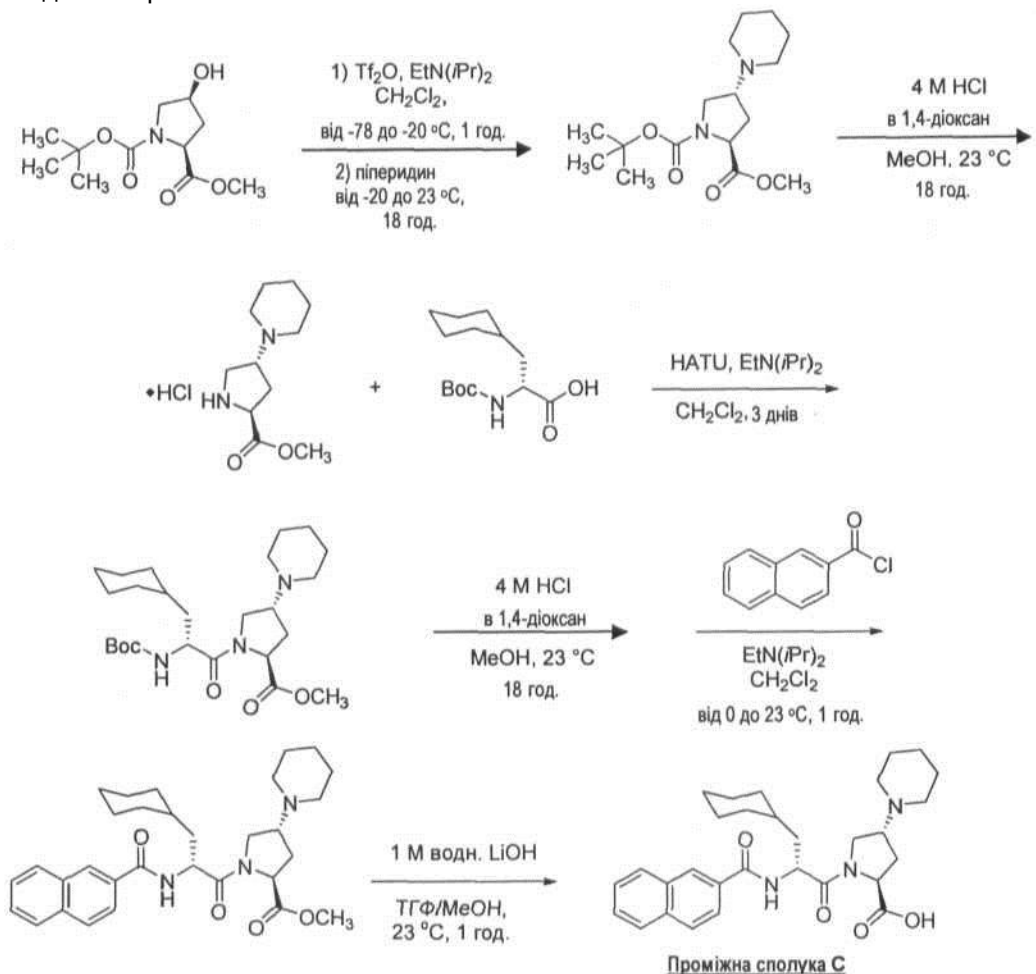
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (R)-2-аміно-3-циюгексилпропаноату гідрохлорид (2,50 г, 11,3 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (30 мл). Суспензію обробляли 2-нафтоїлхлоридом (2,36 г, 12,4 ммоль, 1,1 екв.) з наступною обробкою $EtN(iPr)_2$ (4,1 мл, 23,7 ммоль, 2,1 екв.). Децю жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. ТШХ аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакцію гасили водою (25 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить 1 М водний розчин HCl (100 мл), та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 75 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням 80:20 гексани: $EtOAc$, отримуючи зазначений продукт у вигляді білої піни (2,36 г).

Стадія 2: Отримання (R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанової кислоти

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали метил (R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноат (2,35 г, 6,92 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (10 мл) та $MeOH$ (10 мл). Розчин обробляли 1 М водним розчином $LiOH$ (10,4 мл, 10,4 ммоль, 1,5 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. ТШХ аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отримані в результаті тверді речовини завантажували в 5 мл метанолу та підкислювали до $pH < 2$ 1 М водним розчином HCl

(приблизно 15 мл). Отриману в результаті білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. та потім фільтрували через лійку Бюхнера, яка містить фільтрувальний папір Ватман # 1, застосовуючи вакуум. Відфільтрований корж сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи білу легко сипучу тверду речовину (2,07 г).

- 5 Проміжна сполука С: (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбонова кислота



Стадія 1: Отримання 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату

- 10 В 500 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту вилважували 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат (10,0 г, 41 ммоль, 1,0 екв.). Тверду речовину розчиняли в CH_2Cl_2 (160 мл) та охолоджували до -78 °C в дьюарі суха крига/ацетон. Холодний розчин обробляли $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (8,6 мл, 49 ммоль, 1,2 екв.), та потім по краплям додавали трифторметансульфоновий ангідрид (7,4 мл, 45 ммоль, 1,1 екв.)
- 15 протягом 30 хвилин. Після перемішуванні при -78 °C протягом 1 год., суміш нагрівали до -20 °C, та по краплям додавали піперидин (8,1 мл, 82 ммоль, 2,0 екв.) протягом 15 хвилин. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури з перемішуванням протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС аналіз показав утворення продукту. Реакційну суміш виливали в 500 мл ділільну лійку, яка містить воду (100 мл), та екстрагували EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г), з елюванням від 90:10 до 0:100 гексани: EtOAc , як градієнтом, давала бажаний продукт (9,7 г).
- 20

Стадія 2: Отримання метил (2S, 4R)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

- 25 В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту завантажували 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (9,7 г, 31 ммоль, 1,0 екв.) та метанол (20 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (19 мл, 78 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрували застосовуючи лійку Хірша через папір Ватман #1, промиваючи

діоксаном (20 мл). Отриманий в результаті білий відфільтрований корж додатково промивали діетиловим ефіром (40 мл) та сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи білу тверду речовину (8,2 г).

Стадія 3: Отримання метил (2S, 4R)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксилату

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту завантажували (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанову кислоту (7,75 г, 29 ммоль, 1,0 екв.), НАТУ (16,3 г, 43 ммоль, 1,5 екв.) та CH_2Cl_2 (50 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та потім обробляли метил (2S, 4R)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксилату гідрохлоридом (8,2 г, 29 ммоль, 1,0 екв.), з наступною обробкою $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (15 мл, 86 ммоль, 3,0 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Реакційну суміш розбавляли водою (100 мл), та виливали в 500 мл ділильну лійку, та екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали нас. водним розчином NaHCO_3 (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г), з елюванням від 75:25 до 0:100 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді піни (12,5 г).

Стадія 4: Отримання метил (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксилату

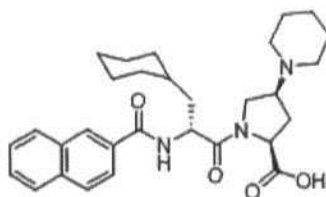
В 200 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (2S, 4R)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксилат (10,2 г, 22 ммоль, 1,0 екв.), 1,4-діоксан (15 мл) та метанол (15 мл). Розчин обробляли 4 М HCl в діоксані (13,7 мл, 55 ммоль, 2,5 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, знову суспендували в метанолі (5 мл) та EtOAc (40 мл) та концентрували при зниженому тиску, отримуючи олію (7,8 г).

Частиину олії, отриманої вище, (5,7 г, 13 ммоль, 1,0 екв.) розчиняли в CH_2Cl_2 та охолоджували до 0 °C на крижаній бані. До отриманого додавали 2-нафтоїлхлорид (3,7 г, 20 ммоль, 1,5 екв.) з наступним додаванням $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (6,8 мл, 39 ммоль, 3 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав утворення продукту. Реакційну суміш гасили водою (100 мл), та виливали в 500 мл ділильну лійку, та екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO_3 (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г), з елюванням від 100:0 до 93:7 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (5,96 г).

Стадія 5: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксилат (5,9 г, 11,5 ммоль, 1,0 екв.), метанол (30 мл) та ТГФ (30 мл). Розчин обробляли 1 М водним розчином LiOH (28,7 мл, 28,7 ммоль, 2,5 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. РХ-МС аналіз після цього часу показав повне перетворення в продукт. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до приблизно половини вихідного об'єму та розбавляли 100 мл CH_2Cl_2 . Суміш обробляли по краплям 1 М водним розчином HCl (29 мл) протягом періоду часу в 20 хвилин, та суміш виливали в 250 мл ділильну лійку. Органічний шар відокремлювали, та водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (40 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи майже білу тверду речовину (5,95 г).

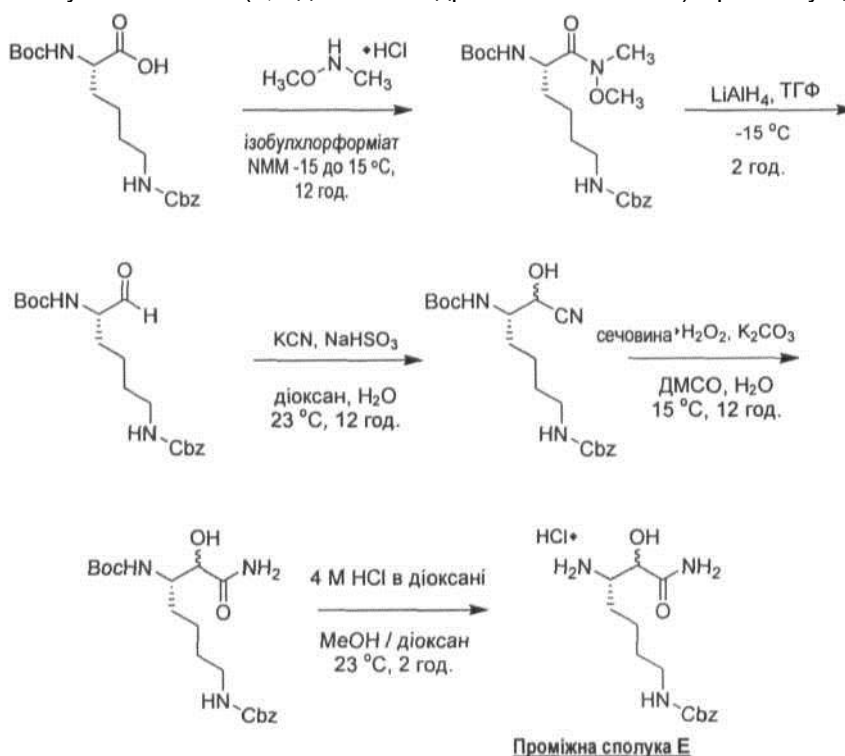
Проміжна сполука D: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбонова кислота



Проміжна сполука D

Дану сполуку отримували за способом, аналогічним до проміжної сполуки С, за виключенням того, що 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат використовували замість 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилату на стадії 1 послідовності реакцій.

5 Проміжна сполука Е: Бензил (5,7-діаміно-6-гідрокси-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид



Стадія 1: Отримання бензил трет-бутил (6-(метокси(метил)аміно)-6-оксогексан-1,5-діїл)(S)-дикарбамату

10 До розчину N⁶-((бензилокси)карбоніл)-N²-(трет-бутоксикарбоніл)-L-лізину (300 г, 0,78 моль, 1,0 екв.) та N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлориду (159 г, 1,6 моль, 2,0 екв.) та NMM (176 мл, 1,6 моль, 2,0 екв.) в CH₂Cl₂ (3,0 л) додавали ізобутилхлорформіат (108 г, 0,8 моль, 1,0 екв.) при -15 °C. Суміш перемішували при 15 °C протягом 12 годин. ТШХ аналіз показав перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (2 л) при 15 °C, виливали в велику ділильну лійку та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 1 л). Об'єднані органічні шари промивали 1 М водним розчином HCl (1 л), сушили над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи залишок. Сирий продукт чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі з елююванням від 95:5 до 90:10 петролейний ефір:EtOAc, отримуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії (268 г).

Стадія 2: Отримання бензил трет-бутил (6-оксогексан-1,5-діїл)(5)-дикарбамату

20 До розчину LiAlH₄ (17,9 г, 472 ммоль, 2,0 екв.) в ТГФ (1,0 л) додавали по краплям бензил трет-бутил (6-(метокси(метил)аміно)-6-оксогексан-1,5-діїл)(S)-дикарбамат (100 г, 236,1 ммоль, 1,0 екв.) при -15 °C протягом періоду часу 1 год. Після того, як додавання завершилось, суміш перемішували при даній температурі протягом 1 год. РХ-МС аналіз показав повне витрачання вихідної речовини. Реакційну суміш гасили повільним додаванням нас. водного розчину KHSO₄ (41,8 г, 306 ммоль, 1,3 екв.) у воді (200 мл) з такою швидкістю, щоб підтримувати температуру реакції нижче 0 °C, при цьому підтримуючи температуру бані нижче -10 °C. Після того, як додавання завершилось, охолоджуючу баню видаляли, та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. Після цього часу, дану суспензію виливали в велику ділильну лійку та екстрагували EtOAc (2 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 М водним розчином HCl (500 мл), нас. водним NaHCO₃ (500 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи безбарвну олію. Речовину (90 г) використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 3: Отримання бензил трет-бутил ((5S)-6-ціано-6-гідроксигексан-1,5-діїл)дикарбамату

35 В 2 л круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил трет-бутил (6-оксогексан-1,5-діїл)(S)-дикарбамат (90 г, 247 ммоль, 1,0 екв.)

та 1,4-діоксан (500 мл). Розчин охолоджували на крижаній бані до 0 °С. До отриманого розчину додавали, за допомогою крапельної лійки, 40 % водний розчин NaHSO_3 (194 г, 745 ммоль, 3,0 екв.) протягом 10 хвилин. Дану суміш перемішували додаткові 30 хвилин на крижаній бані, та потім додавали розчин KCN (48,4 г, 742,9 ммоль, 3,0 екв.) в H_2O (200 мл) за допомогою крапельної лійки протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год. Після цього часу, додавали EtOAc (2 л) та нас. водний NHCO_3 (500 мл), та шари розділяли у великій ділильній лійці. Водний шар екстрагували EtOAc (1 л), та об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO_3 (2 × 500 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі, з елююванням від 100:0 до 95:5 CH_2Cl_2 : MeOH , як градієнтом, отримуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії (59 г).

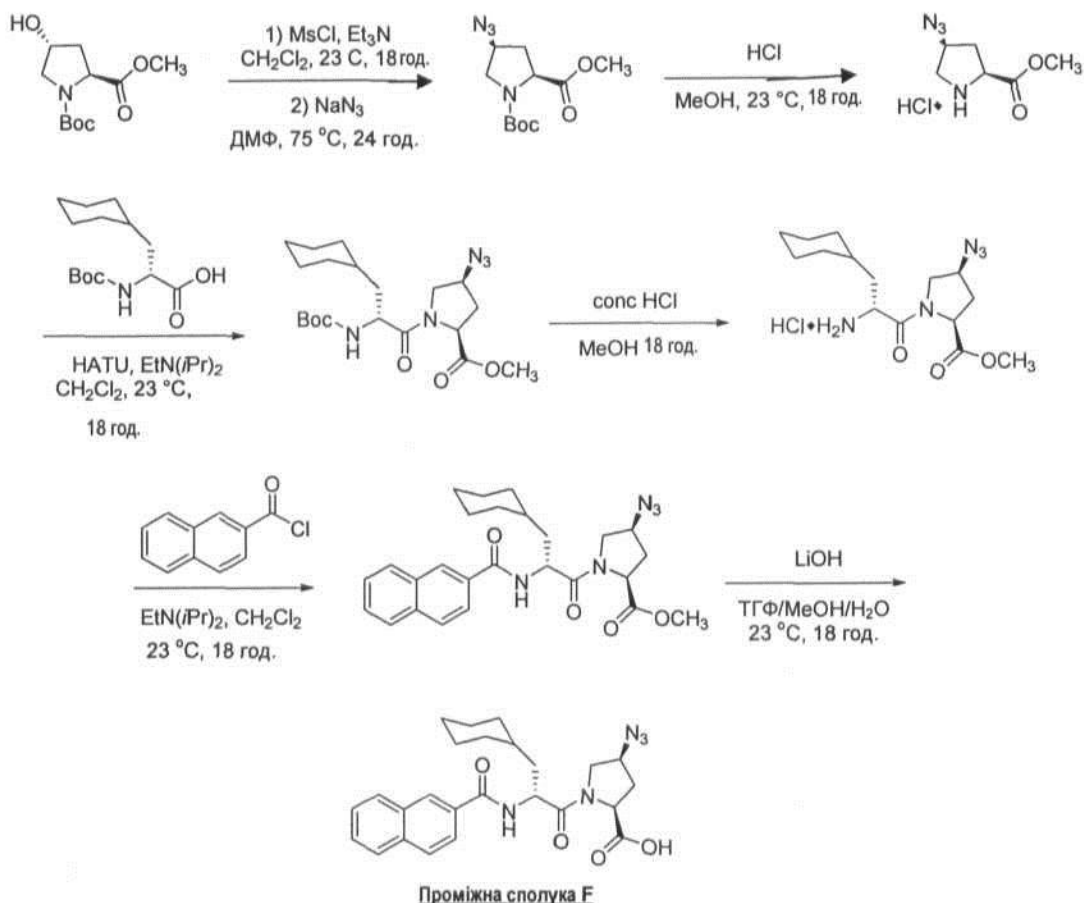
Стадія 4: Отримання бензил трет-бутил ((5S)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептан-1,5-діїл)дикарбамату

В 1 л круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил трет-бутил ((5S)-6-ціано-6-гідроксигексан-1,5-діїл)дикарбамат (59 г, 150 ммоль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (10,4 г, 75 ммоль, 0,5 екв.), H_2O (150 мл) та DMCO (450 мл). Суспензію охолоджували до 0 °С та обробляли шляхом додавання порціями сечовини пероксиду водню (71 г, 753 ммоль, 5,0 екв.). Після того, як додавання завершилось, суміш перемішували при 15 °С протягом 12 год. Реакційну суміш гасили шляхом додавання води (400 мл) при 15 °С, та суміш виливали в велику ділильну лійку та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 500 мл). Об'єднані органічні шари промивали 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили шляхом перекристалізації з EtOAc (150 мл), та отриманий в результаті відфільтрований корж промивали теплою водою (150 мл) та сушили. Додаткова очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі, з елююванням від 100:0 до 95:5 CH_2Cl_2 : MeOH , як градієнтом, давала бажаний продукт у вигляді білої твердої речовини (25,5 г).

Стадія 5: Отримання бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил трет-бутил ((5S)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептан-1,5-діїл)дикарбамат (10,0 г, 24,4 ммоль, 1,0 екв.), 1,4-діоксан (25 мл) та метанол (25 мл). Розчин обробляли 4 М HCl в діоксані (25 мл, 98 ммоль, 4 екв.), та отриману в результаті суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш розбавляли EtOAc (100 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Густу суспензію фільтрували, застосовуючи вакуум, через фільтрувальний папір Ватман #1 на лійці Хірша, та отриманий в результаті відфільтрований корж промивали EtOAc (2 × 25 мл), Et_2O (2 × 25 мл) та гексанами (25 мл). Білу тверду речовину сушили під високим вакуумом протягом 18 год., отримуючи майже білу тверду речовину (8,3 г).

Проміжна сполука F: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-азидопіролідін-2-карбонова кислота



Стадія 1: Отримання 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилату

Розчин 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-гідроксіпіролідін-1,2-дикарбоксилату (33,8 г, 138 ммоль, 1,0 екв.) в CH₂Cl₂ (280 мл) охолоджували на крижаній бані та Et₃N (44 мл, 606 ммоль, 4,4 екв.) та послідовно додавали метансульфонілхлорид (23,5 мл, 303 ммоль, 2,2 екв.) при 0 °C. Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. протягом ночі. Після цього часу, реакційну суміш розбавляли CH₂Cl₂ (200 мл) та промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (200 мл), водою (200 мл) та назавершення насиченим сольовим розчином (100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді олії. До отриманої в результаті олії додавали NaN₃ (18,0 г, 276 ммоль, 2,0 екв.) в ДМФ (270 мл), та суміш перемішували при 75 °C на олійній бані в атмосфері азоту. Через 24 год., суміші давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли водою (100 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 200 мл) з використанням ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (660 г) з елюванням від 100:0 до 70:30 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку (34,7 г).

Стадія 2: Отримання метил (2S, 4S)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

До розчину 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилату (28,4 г, 105 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (250 мл) додавали 36 % водний розчин HCl (38 мл, 456 ммоль, 4,3 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та отриманий в результаті залишок спільно випаровували MeOH (4 × 100 мл), щоб видалити будь-яку воду та надлишок HCl. Отриману в результаті тверду речовину сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи бажаний продукт (21,9 г).

Стадія 3: Отримання метил (2S, 4S)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксилату

Суспензію (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанової кислоти (34,2 г, 126 ммоль, 1,2 екв.) та HATU (48 г, 126 ммоль, 1,2 екв.) в CH₂Cl₂ (280 мл) перемішували протягом 10 хвилин, та потім додавали метил (2S, 4S)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлорид (21,7 г, 105 ммоль, 1,0 екв.) та EtN(iPr)₂ (46 мл, 262 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш

охолоджували до 0 °C на крижаній бані та гасили 1 М водним розчином HCl (500 мл). Суміш переносили в 1 л ділильну лійку та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (100 мл), насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Даний залишок

5 чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (660 г) з елююванням від 100:0 до 50:50 Гексани: EtOAc, як градієнтом. Фракції контролювали за ТШХ (7:3 Гексани:EtOAc, візуалізували, застосовуючи фарбування нінгідрином). Бажані фракції об'єднували, та розчинник видаляли на роторному випарнику, отримуючи названу сполуку (24,4 г).

10 Стадія 4: Отримання метил (2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (2S, 4S)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксилат (24,4 г, 57,5 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (150 мл). Розчин обробляли 36 % водним розчином HCl (42 мл, 402 ммоль, 6,5 екв.), та суміш

15 перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів, яка ставала густою суспензією. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, з використанням додаткового MeOH (4 × 100 мл) для спільного випаровування води та надлишку HCl. Отриману в результаті майже білу тверду речовину сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи бажану сполуку (20,5 г).

20 Стадія 5: Отримання метил (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату

До суспензії метил (2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлориду (20,5 г, 57 ммоль, 1,0 екв.) та 2-нафтоїлхлориду (11,9 г, 62,6 ммоль, 1,1 екв.) в CH₂Cl₂ (300 мл) додавали EtN(iPr)₂ (25 мл, 142 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Суміш гасили водою

25 (100 мл) та розподіляли між 1 М водним розчином HCl (300 мл) та CH₂Cl₂ (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (150 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли при зниженому тиску. Даний залишок чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (330 г), з елююванням від 100:0 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом. Бажані фракції об'єднували, та розчинник видаляли при

30 зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (22,2 г).

Стадія 6: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонової кислоти

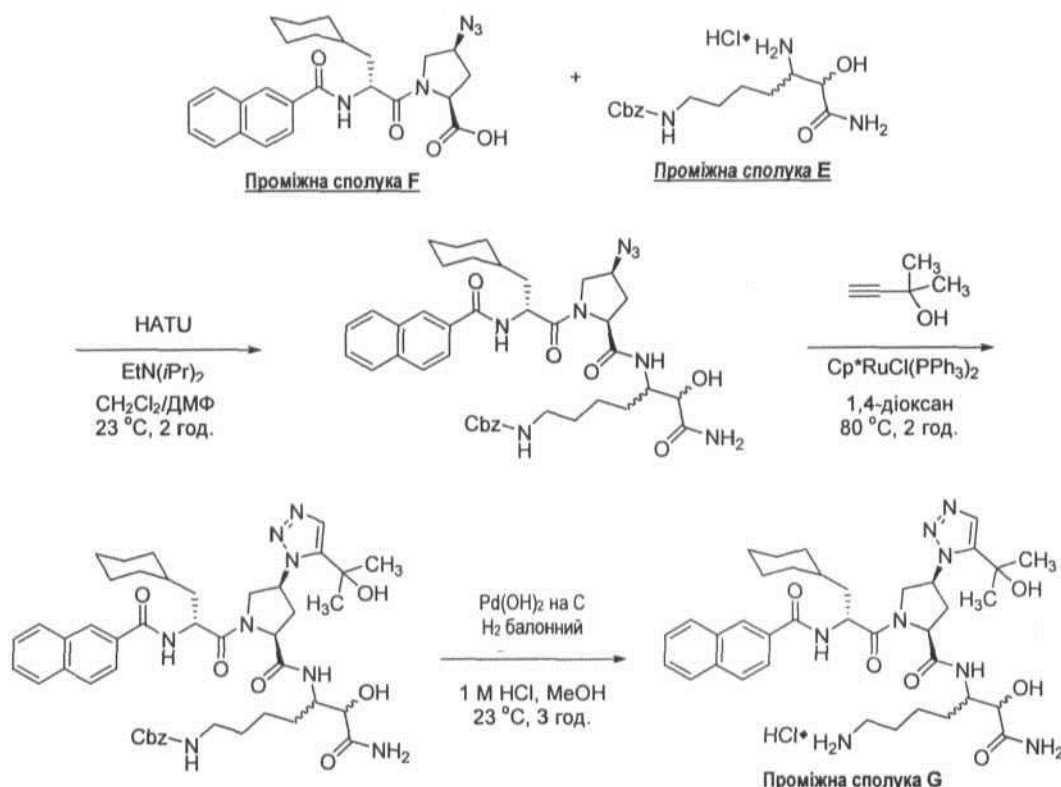
До розчину метил (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату (22,2 г, 46,5 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (75 мл) та ТГФ (75 мл)

35 додавали 1 М водний розчин LiOH (70 мл, 70 ммоль, 1,5 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок розбавляли в EtOAc (70 мл) та підкислювали до pH < 2 1 М водним розчином HCl (≈ 90 мл). Реакційну суміш виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (100 мл), та водний шар екстрагували EtOAc (4 × 100 мл). Об'єднані органічні шари

40 промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (20,4 г).

Проміжна сполука G: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід

45



Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука F, 6,0 г, 13,0 ммоль, 1,0 екв.), бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (Проміжна сполука E, 4,5 г, 13,0 ммоль, 1,0 екв.), HATU (5,9 г, 15,5 ммоль, 1,2 екв.), CH_2Cl_2 (26 мл) та ДМФ (3 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)_2 (9,1 мл, 51,9 ммоль, 4,0 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш гасили водою (500 мл), та виливали в 1 л ділильну лійку, та екстрагували EtOAc (3 × 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 М водним розчином HCl (250 мл), насиченим сольовим розчином (200 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (330 г), з елюванням від 100:0 до 85:15 CH_2Cl_2 : MeOH , як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді бежевої піни (9,96 г).

Стадія 2: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

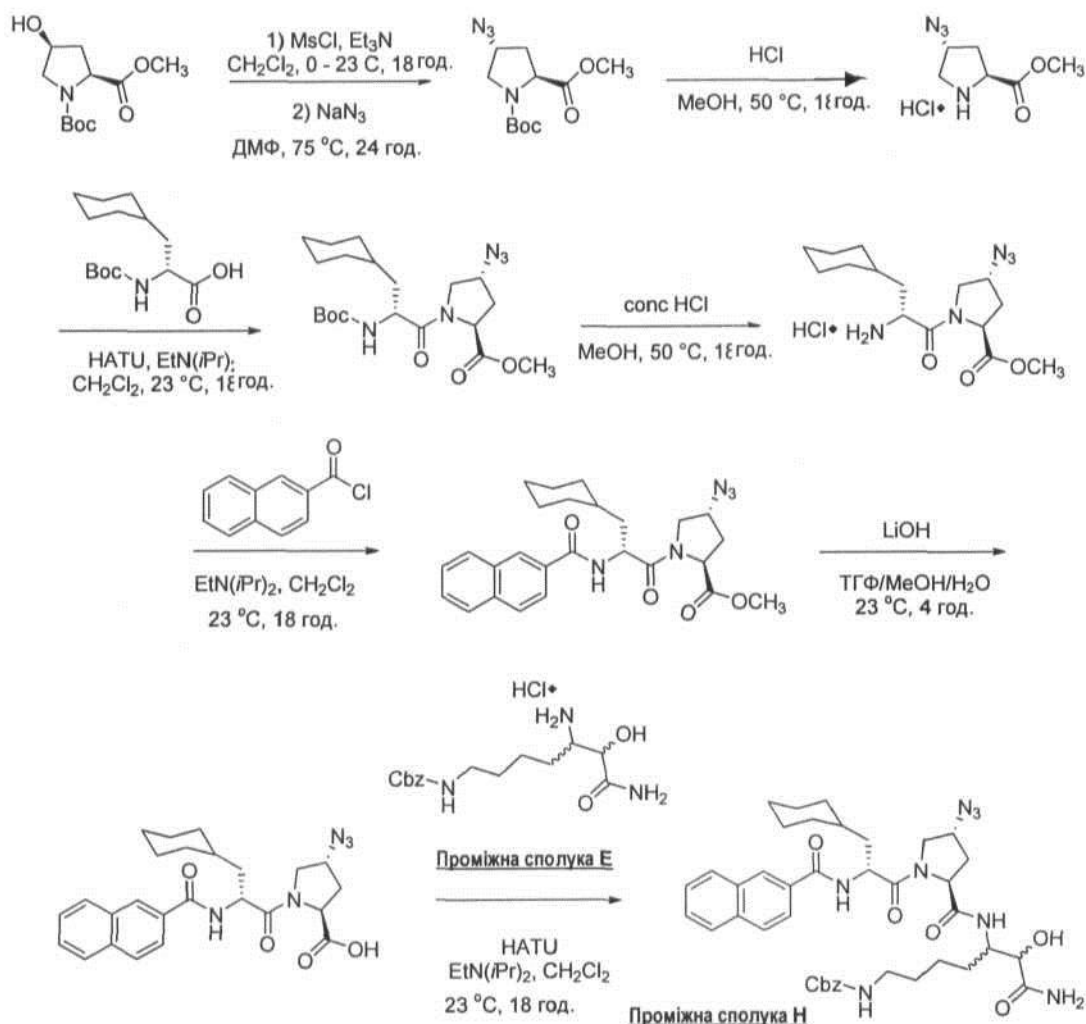
В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (9,96 г, 13,2 ммоль, 1,0 екв.), 2-метилбут-3-ін-2-ол (5,12 мл, 53 ммоль, 4,0 екв.) та 1,4-діоксан (66 мл). Вміст колби продували рівномірним потоком N_2 протягом 10 хвилин, та потім додавали $\text{Cp}^*\text{RuCl(PPh}_3)_2$ (526 мг, 0,66 ммоль, 0,05 екв.), та продування продовжували протягом наступних 15 хвилин. Вихід азоту видаляли, та вміст колби нагрівали на олійній бані при 80 °C протягом 2 год., яка ставала темно забарвленою сумішшю. Охолоджену реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та завантажували безпосередньо на силікагель. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (330 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 EtOAc : MeOH , як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді світло-оранжевої піни (9,9 г).

Стадія 3: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду гідрохлориду

Розчин бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-

оксогептил)карбамату (9,9 г, 11,9 ммоль, 1,0 екв.), MeOH (225 мл) та 1 М водного розчину HCl (13,1 мл, 13,1 ммоль, 1,1 екв.) дегазували рівномірним потоком N₂ протягом 15 хвилин. Після цього часу, додавали 20 мас. % Pd(OH)₂ на вугіллі (997 мг), та продовжували дегазування потоком N₂ протягом наступних 15 хвилин. N₂ вхід замінювали на балонний H₂, та вміст колби продували протягом додаткової 15 хвилин, після чого вихід видаляли. Чорну суспензію перемішували в атмосфері H₂ протягом 3 год. при кімнатній температурі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированій пластиковій лійці, та вміст колби та відфільтрований корж промивали CH₂Cl₂ (3 × 50 мл). Прозорий фільтрат концентрували при зниженому тиску, та названу сполуку виділяли у вигляді гідрохлоридної солі (8,32 г).

Проміжна сполука Н: Бензил (5-((2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-азидопіролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат



Стадія 1: Отримання 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилату

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-гідроксипіролідін-1,2-дикарбоксилат (5,0 г, 20,4 ммоль, 1,0 екв.) та CH₂Cl₂ (50 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані, та додавали Et₃N (12,5 мл, 90 ммоль, 4,4 екв.) з наступним додаванням метансульфонілхлорида (3,5 мл, 45 ммоль, 2,2 екв.). Отриманий в результаті жовто-оранжевий розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год. та давали нагрітися до кімнатної температури протягом 18 год. Суміш гасили нас. водним розчином NaHCO₃ (50 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (50 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті олію використовували безпосередньо без додаткової очистки

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали метилат, отриманий вище, NaN₃ (2,6 г, 41 ммоль, 2,0 екв.) та ДМФ (40 мл). Суспензію перемішували при 75 °C на олійній бані протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш

охолоджували до кімнатної температури, та гасили водою (100 мл), та виливали в 250 мл ділильну лійку. Реакційну суміш екстрагували Et₂O (3 × 75 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елююванням від 100:0 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії (3,08 г).

Стадія 2: Отримання метил (2S, 4R)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-азидопіролідін-1,2-дикарбоксилат (3,0 г, 11,1 ммоль, 1,0 екв.) та метанол (15 мл). Розчин обробляли 37 % водним розчином HCl (3,0 мл), та реакційну суміш нагрівали до 50 °C на олійній бані протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС аналіз реакційної суміші показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті жовту олію сушили, застосовуючи вакуум протягом 4 год. та використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки (2,3 г).

Стадія 3: Отримання метил (2S, 4R)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксилату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанову кислоту (2,5 г, 9,3 ммоль, 1,0 екв.), HATU (4,22 г, 11,1 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 хвилин, та потім додавали метил (2S, 4R)-4-азидопіролідін-2-карбоксилат гідрохлорид (2,3 г, 11,1 ммоль, 1,2 екв.) з наступним додаванням EtN(iPr)₂ (3,2 мл, 18,6 ммоль, 2,0 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (100 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (50 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елююванням від 90:10 до 40:60 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої піни (2,52 г).

Стадія 4: Отримання метил (2S, 4R)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали метил (2S, 4R)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксилат (2,5 г, 5,9 ммоль, 1,0 екв.), MeOH (20 мл) та 37 % водний HCl (2,5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °C на олійній бані протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску. Додаткову аліквоту MeOH (2 × 10 мл) використовували щоб допомогти видалити будь-який надлишок води або HCl. Отриману в результаті тверду речовину сушили, застосовуючи вакуум та використовували безпосередньо на наступній стадії (1,9 г).

Стадія 5: Отримання метил (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали метил (2S, 4R)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилату гідрохлорид (1,9 г, 5,9 ммоль, 1,0 екв.), 2-нафтоїлхлорид (1,35 г, 7,1 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (20 мл). Суміш обробляли EtN(iPr)₂ (2,1 мл, 11,8 ммоль, 2 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили нас. водним розчином NH₄Cl (100 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку. Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елююванням від 90:10 до 40:60 Гексани:EtOAc, як градієнтом. Названу сполуку отримували у вигляді майже білої твердої речовини (1,65 г).

Стадія 6: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонової кислоти

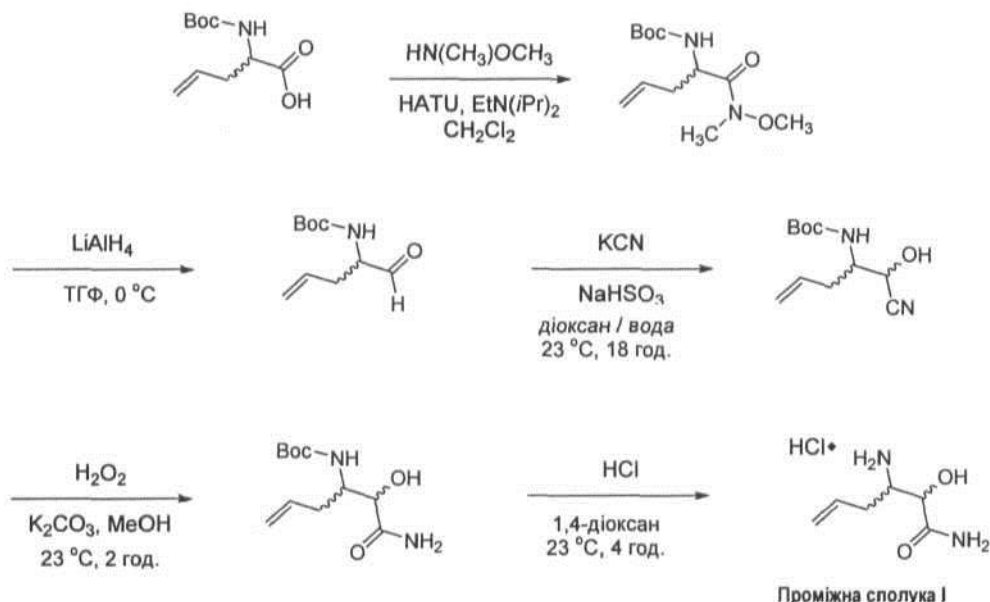
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали метил (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксилат (1,65 г, 3,45 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (10 мл) та MeOH (10 мл). Розчин обробляли 1 М водним розчином LiOH (8,6 мл, 8,6 ммоль, 2,5 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. РХ-МС не показав ніякої залишкової вихідної речовини в цей момент часу. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок завантажували

у воді (10 мл) та підкислювали до pH < 2 1 М водним розчином HCl. Суміш виливали в 125 мл ділільну лійку та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті білу піну сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи названу сполуку (1,32 г).

Стадія 7: Отримання бензил (5-((2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонову кислоту (458 мг, 0,99 ммоль, 1,1 екв.), бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (Проміжна сполука E, 310 мг, 0,90 ммоль, 1,0 екв.), HATU (444 мг, 1,17 ммоль, 1,3 екв.) та CH₂Cl₂ (5 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (480 мкл, 2,7 ммоль, 3 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (30 мл), та виливали в 125 мл ділільну лійку, та екстрагували EtOAc (4 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0 до 85:15 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (523 мг).

Проміжна сполука I: 3-Аміно-2-гідроксигекс-5-енаміду гідрохлорид



Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопент-4-ен-2-іл)карбамату

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пент-4-енову кислоту (5,00 г, 23,2 ммоль, 1,0 екв.), N, O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид (2,49 г, 25,5 ммоль, 1,1 екв.), HATU (10,6 г, 27,8 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (50 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (8,1 мл, 46,4 ммоль, 2 екв.), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (50 мл), та виливали в 250 мл ділільну лійку, яка містить воду (50 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 50 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка шляхом перекристалізації з гарячого Et₂O давала світло-жовту тверду речовину, яку сушили, застосовуючи вакуум (5,18 г).

Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-оксопент-4-ен-2-іл)карбамату

У висушену на вогні 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали твердий LiAlH₄ (1,4 г, 38 ммоль, 1,9 екв.) та безводний ТГФ (25 мл). Сіру суспензію охолоджували до 0 °C на крижаній бані. До сірої суспензії по краплям додавали розчин трет-бутил (1-(метокси(метил)аміно)-1-оксопент-4-ен-2-іл)карбамату (5,18 г, 20 ммоль, 1,0 екв.) в безводному ТГФ (25 мл) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. та гасили шляхом додавання по краплям водного розчину NaHSO₄ (3,6 г, 26 ммоль, 1,3 екв. в 20 мл води) протягом періоду часу в 20 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та потім виливали в 250 мл ділільну лійку, яка містить воду (50 мл), та екстрагували EtOAc (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали 1 М

водним розчином HCl (50 мл), водою (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи бажану сполуку, яку використовували безпосередньо без очистки на наступній стадії.

Стадія 3: Отримання трет-бутил (1-ціано-1-гідроксипент-4-ен-2-іл)карбамату

5 В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ завантажували трет-бутил (1-оксопент-4-ен-2-іл)карбамату (20 ммоль, 1,0 екв.), 1,4-діоксан (50 мл), 40 % водний розчин NaHSO₃ (21 мл, 80 ммоль, 4 екв.) та KCN (5,2 г, 80 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішували при 0 °C на крижаній бані протягом 1 год. та давали нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили нас.
10 водним розчином NaHCO₃ розчином (20 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 × 30 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (60 г), з елюванням від 100:0 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді
15 безбарвної олії (1,15 г).

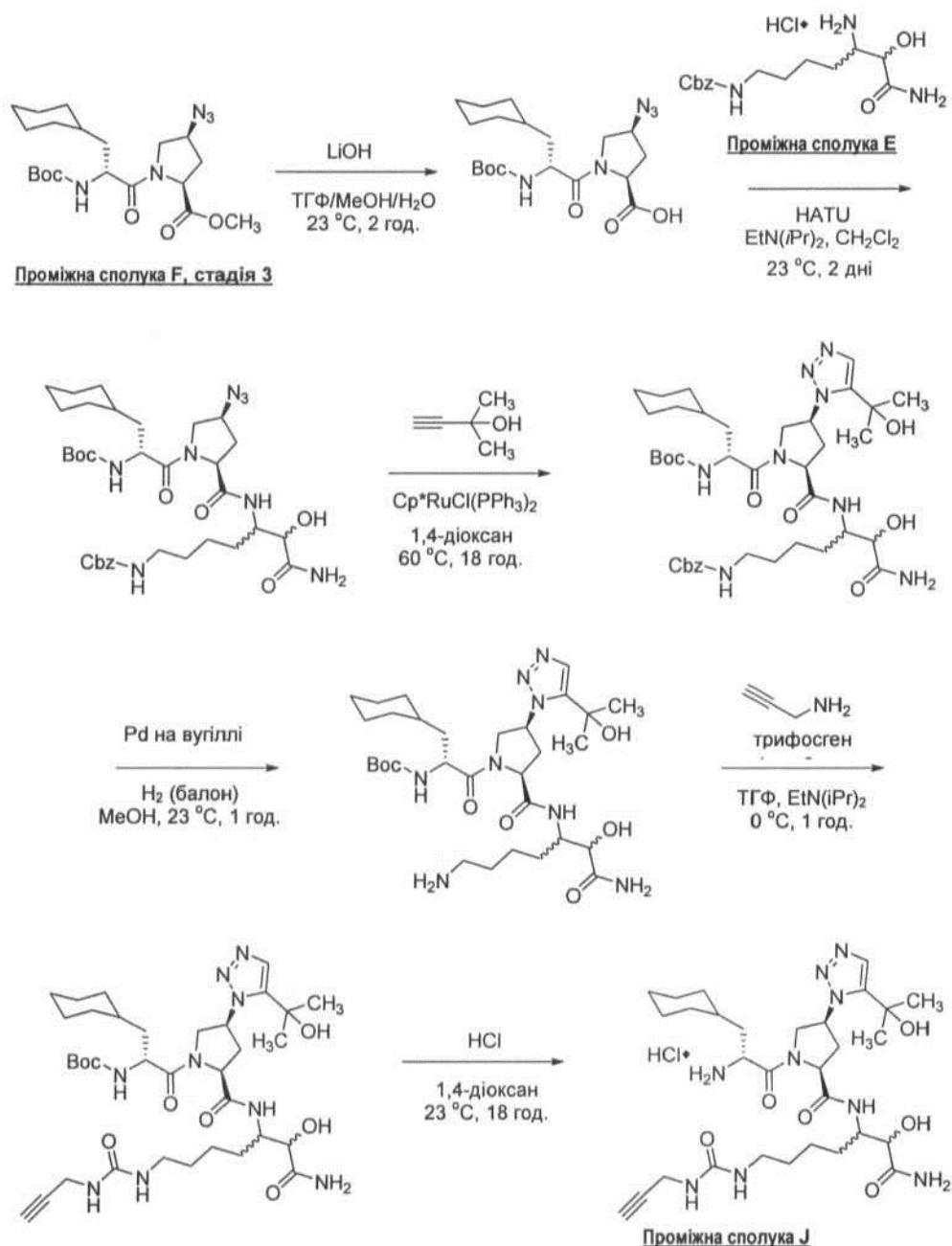
Стадія 4: Отримання трет-бутил (1-аміно-2-гідроксі-1-оксогекс-5-ен-3-іл)карбамату

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ завантажували трет-бутил (1-ціано-1-гідроксипент-4-ен-2-іл)карбамат (1,15 г, 5,1 ммоль, 1,0 екв.), K₂CO₃ (770 мг, 5,6 ммоль, 1,1 екв.) та MeOH (20 мл). Реакційну суміш обробляли шляхом
20 додавання по краплям 30 % водного H₂O₂ (1,5 мл, 15,2 ммоль, 3 екв.), та отриману в результаті суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C на крижаній бані та гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₈, додаючи його по краплям протягом 10 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 1 год. при даній температурі. Суміш виливали в 250 мл ділильну лійку,
25 яка містить воду (100 мл), та екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 80:20 до 20:80 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала бажану сполуку (345 мг).

30 Стадія 5: Отримання 3-аміно-2-гідроксигекс-5-енаміду гідро хлориду

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали трет-бутил (1-аміно-2-гідроксі-1-оксогекс-5-ен-3-іл)карбамат (345 мг, 1,4 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (1 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (880 мкл, 3,5 ммоль, 2,5 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. ТШХ аналіз в цей момент часу не
35 показав ніякої додатково залишкової вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи майже білу тверду речовину, яку сушили, застосовуючи вакуум, протягом 4 год. (180 мг).

Проміжна сполука J: (2S, 4S)-N-(7-(3-Пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду гідрохлорид
40



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбонової кислоти

В 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали метил (2S, 4S)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксилат (Проміжна сполука F, стадія 3, 7,0 г, 16,5 ммоль, 1,0 екв.), MeOH (40 мл) та ТГФ (40 мл). Розчин обробляли 1 М водним розчином LiOH (41 мл, 41 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, розбавляли водою (25 мл) та охолоджували до 0°C на крижаній бані. Підкислення додаванням по краплям 1 М водний розчином HCl (приблизно 50 мл) в результаті давало утворення білого осаду. Тверду речовину збирали шляхом фільтрування з вакуумом через фільтрувальний папір Ватман #1 на лійці Хірша, промиваючи водою (2×20 мл) та гексанами (2×20 мл). Отриманий в результаті білий відфільтрований корж сушили, застосовуючи вакуум, протягом ночі, отримуючи названу сполуку (5,4 г).

Стадія 2: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-азидопіролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

Суміш 3 (2S, 4S)-4-азидо-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбонової кислоти (992 мг, 2,43 ммоль, 1,1 екв.), бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду (Проміжна сполука Е, 761 мг, 2,20 ммоль, 1,0 екв.), НАТУ (1,1 г, 2,87 ммоль, 1,3 екв.) та CH_2Cl_2 (11 мл) перемішували в атмосфері N_2 . Суміш обробляли $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (1,2 мл, 6,62 ммоль, 3 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (20 мл) та виливали в 125 мл ділильну лійку, яка містить воду (20 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 20 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (50 г), з елююванням від 100:0 до 75:25 $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$, як градієнтом, давала бажану сполуку (1,54 г).

Стадія 3: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

В 100 мл круглодонну колбу завантажували трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-азидопіролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамат (1,54 г, 2,21 ммоль, 1,0 екв.), 2-метил-3-бутин-2-ол (860 мкл, 8,84 ммоль, 4 екв.), $\text{Cr}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (88 мг, 0,11 ммоль, 0,05 екв.) та 1,4-діоксан (10 мл). Світло-коричневий розчин дегазували рівномірним потоком N_2 протягом 10 хвилин, та суміш нагрівали до 60 °C на олійній бані протягом 18 год. протягом ночі. Отриману в результаті темно-коричневу реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та завантажували безпосередньо на силікагель. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г) з елююванням від 100:0 до 85:15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, як градієнтом, давала бажану сполуку приблизно 80 % чистоти. Повторна очистка речовини (≈ 1 г) з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елююванням від 100:0 до 85:15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, як градієнтом, давала бажану сполуку достатньої чистоти для використання на наступній стадії (560 мг).

Стадія 4: Отримання трет-бутил ((2R)-3-циклогексил-1-((2S, 4S)-2-((1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-1-оксопропан-2-іл)карбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамат (560 мг, 0,71 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (14 мл). Розчин продували рівномірним потоком N_2 через розчин з використанням голки протягом 10 хвилин. В цей момент часу, 10 мас. % паладій на вугіллі (60 мг) додавали в колбу, та продування N_2 продовжували протягом наступних 10 хвилин, на цій стадії вхід N_2 замінювали на балонний H_2 . Продування суспензії H_2 продовжували протягом 10 хвилин на цій стадії вихід видаляли, та реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 1 год. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи MeOH (2 × 10 мл), та отриманий в результаті фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (430 мг).

Стадія 5: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

В сушену 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали пропаргіламін (127 мкл, 1,3 ммоль, 3 екв.) та ТГФ (8 мл). Розчин охолоджували до -78 °C на бані суха крига/ацетон, та додавали розчин трифосгену (219 мг, 0,73 ммоль, 0,6 екв.) в ТГФ (2 мл). На даній стадії, додавали $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (453 мкл, 2,6 ммоль, 6 екв.) та -78 °C баню замінювали на 0 °C крижану баню, та суміш перемішували при даній температурі протягом 20 хвилин.

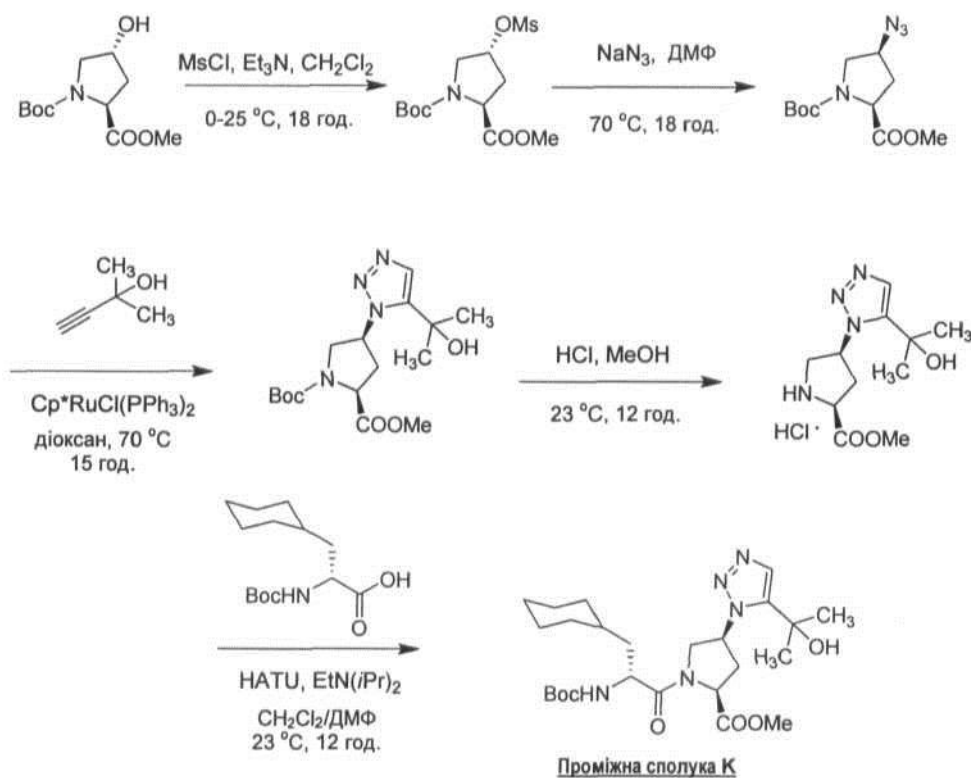
В окрему 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали трет-бутил ((2R)-3-циклогексил-1-((2S, 4S)-2-((1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-1-оксопропан-2-іл)карбамат (430 мг, 0,66 ммоль, 1,0 екв.) та ТГФ (2 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані та по краплям додавали 4,6 мл ізоціанату, отриманого вище (0,75 ммоль, 1,1 екв. Грунтуючись на пропаргіламіні обмежуючому реагенті) при 0 °C, та суміш перемішували при даній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили нас. водним розчином NH_4Cl розчином (10 мл), та нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували EtOAc (3 × 10 мл) з використанням 50 мл ділильної лійки, та об'єднані органічні шари промивали насиченим

сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Дану сполуку використовували безпосередньо в наступній реакції без додаткової очистки (498 мг).

Стадія 6: Отримання (2S, 4S)-N-(7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду гідрохлориду

В круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамат (484 мг, 0,66 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (2 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (700 мкл, 2,7 ммоль, 4 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, з MeOH (2 × 5 мл), який використовували щоб видалити будь-який надлишок HCl або води. Отриману в результаті світло-жовту тверду речовину сушили, застосовуючи вакуум (480 мг).

Проміжна сполука К: Метил (2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксилат



Стадія 1: Отримання 1-(трет-бутил)-2-метил-(2S, 4R)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідин-1,2-дикарбоксилату

В 2 L круглодонну колбу, оснащену великим якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-гідроксипіролідин-1,2-дикарбоксилат (100,0 г, 0,4 моль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (800 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані, та додавали триетиламін (182 г, 1,8 моль, 4,5 екв.) однією порцією, з наступним додаванням по краплям метансульфонілхлориду (103 г, 0,9 моль, 2,3 екв.). Отриману в результаті суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год., та потім нагрівали до кімнатної температури, та перемішували протягом 18 год. протягом ночі. ТШХ аналіз показав повне перетворення спиртової вихідної речовини. Реакцію гасили шляхом виливання суміші у воду (2,0 л), та суміш переносили у велику ділильну ліжку. Водний шар екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 1,0 л), та об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (1,0 л), водою (1,0 л) та насиченим сольовим розчином (1,0 л), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті жовту олію (130 г) використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 2: Отримання 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-азидопіролідин-1,2-дикарбоксилату

В 3 л круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4R)-4-((метилсульфоніл)окси)піролідін-1,2-дикарбоксилат (143 г, 442 ммоль, 1,0 екв.), натрію азид (53 г, 804 ммоль, 1,8 екв.) та ДМФ (900 мл). Розчин нагрівали до 70 °C протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду (2,0 л). Суміш переносили у велику ділильну лійку, та водний шар екстрагували МТВЕ (3 × 1,0 л). Об'єднані органічні шари промивали водою (5 × 1,0 л), насиченим сольовим розчином (2 × 1,0 л), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Названу сполуку отримували у вигляді олії (98 г).

Стадія 3: Отримання 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилату

Розчин 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-азидошролідін-1,2-дикарбоксилату (Проміжна сполука F, Стадія 1, 60 г, 220 ммоль, 1,0 екв.), 2-метилбут-3-ін-2-олу (43 мл, 440 ммоль, 2,0 екв.), Cr⁺RuCl(PPH₃)₂ (8,8 г, 11 ммоль, 0,05 екв.) та 1,4-діоксану (500 мл) завантажували в 1 л круглодонну колбу. Розчин барботували рівномірним потоком азоту протягом 1 год., та реакційна суміш змінювала колір з жовтого на глибоко коричневий. Реакційну суміш нагрівали до 70 °C протягом 15 год. та потім охолоджували до кімнатної температури. Суміш концентрували при зниженому тиску, щоб видалити основний об'єм діоксану, та отриману в результаті олію завантажували безпосередньо в силікагелеву колонку (1 кг) та чистили з використанням колоночної хроматографії, з елюванням від 98:2 до 96:4 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом. Названу сполуку отримували у вигляді коричневої олії (67 г).

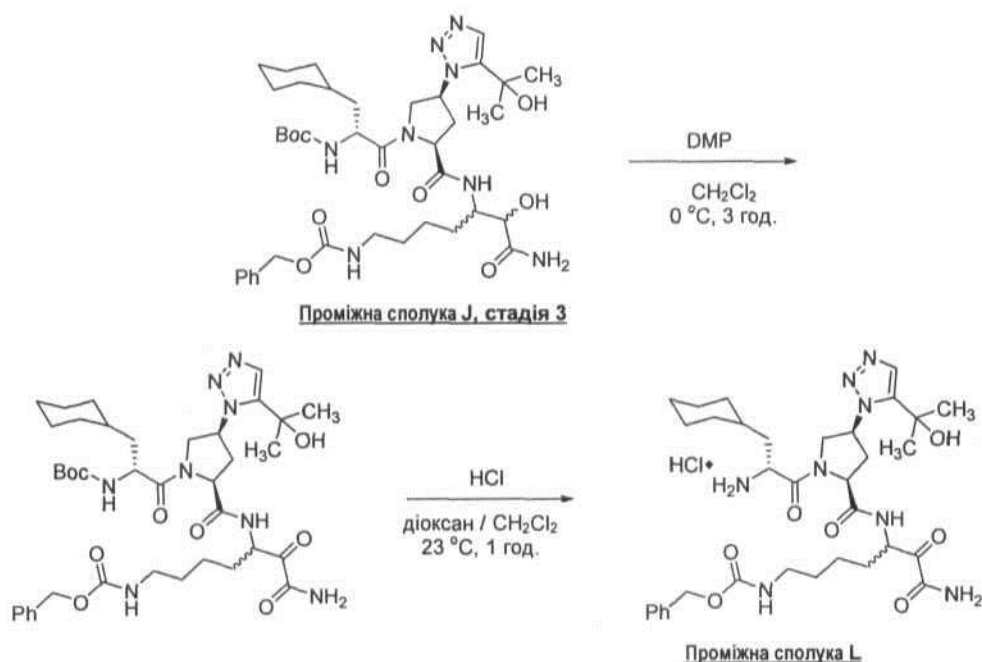
Стадія 4: Отримання метил (2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксилату гідрохлориду

1-(трет-Бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1,2-дикарбоксилат (98 г, 277 ммоль, 1,0 екв.), MeOH (400 мл) та метанольний розчин HCl (приблизно 3,0 M, 800 мл) додавали в 3 л круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год., на цей момент ТШХ аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та сушили, застосовуючи вакуум, щоб видалити будь-які сліди залишків метанолу або HCl. Отриману в результаті коричневу тверду речовину використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки (90 г).

Стадія 5: Отримання метил (2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксилату

В 3 л круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали метил (2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксилату гідрохлорид (70 г, 241 ммоль, 1,0 екв.), (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанову кислоту (70 г, 258 ммоль, 1,07 екв.), HATU (110 г, 289 ммоль, 1,2 екв.), CH₂Cl₂ (600 мл) та ДМФ (400 мл). Реакційну суміш по краплям обробляли EtN(iPr)₂ (126 г, 973 ммоль, 4,0 екв.) протягом 30 хвилин, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 год., отримуючи інтенсивно-коричневий розчин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (1,0 л) та виливали в велику ділильну лійку. Органічні шари промивали 1 M водним розчином HCl (3 × 400 мл), насиченим сольовим розчином (3 × 300 мл), сушили над Na₂SO₄ та концентрували при зниженому тиску, отримуючи олію. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (1 кг), з елюванням від 98:2 до 96:4 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини (77 г).

Проміжна сполука L: Бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату гідро хлорид



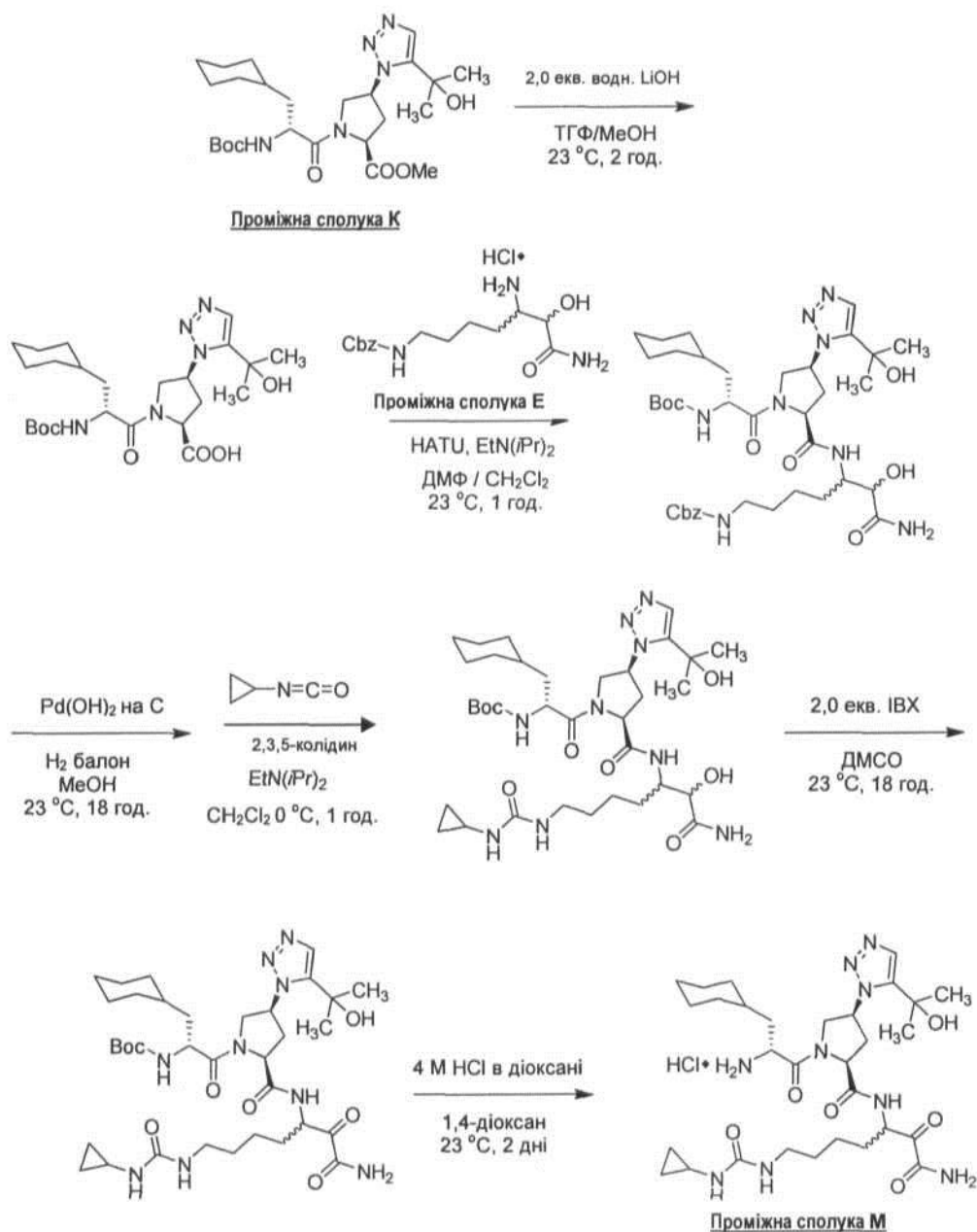
Стадія 1: Отримання бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату

- 5 В 200 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука J, стадія 3, 2,8 г, 3,6 ммоль, 1,0 екв.) та CH₂Cl₂ (50 мл). Отриманий в результаті розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані та обробляли періодинамом Десса-Мартіна (2,12 г, 5,0 ммоль, 1,4 екв.), та суспензію перемішували при 0 °C протягом 3 год. Отриману в результаті суміш розбавляли CH₂Cl₂ (50 мл) та гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₃ (20 мл). Суміш виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить нас. водний розчин NaHCO₃ (30 мл), та органічний шар відокремлювали. Водний шар, який залишився, екстрагували CH₂Cl₂ (50 мл), та об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом. Бажаний продукт, який містить фракції, концентрували при зниженому тиску та сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи майже білу піну (2,3 г).

- 20 Стадія 2: Отримання бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату гідрохлориду

- 25 В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат (2,3 г, 2,9 ммоль, 1,0 екв.) та CH₂Cl₂ (20 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (2,9 мл, 11,8 ммоль, 4 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Суспензію розбавляли CH₂Cl₂ (10 мл) та фільтрували застосовуючи вакуум через фільтрувальний папір Ватман #1 на лійці Хірша, промиваючи CH₂Cl₂ (2 × 5 мл). Відповідну тверду речовину сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи названу сполуку (2,0 г).

- 30 Проміжна сполука M: (2S, 4S)-1-((R)-2-Аміно-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти

- 5 В 500 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксилат (Проміжна сполука К, 15,0 г, 29,6 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (50 мл) та метанол (50 мл). Розчин обробляли 1,0 М водним розчином LiOH (59 мл, 59 ммоль, 2,0 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі
- 10 протягом 2 год., на цей момент РХ-МС аналіз показав повне перетворення в продукт. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриману в результаті суміш розбавляли водою (50 мл) та підкислювали до pH \approx 4,0 концентрованою мурашиною кислотою. Додавали додаткові 2 мл 1,0 М водного розчину HCl для досягнення повного протонування. Реакційну суміш виливали в 250 мл ділильну лійку та екстрагували EtOAc (3 \times 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, отримуючи бежеву піну (14,3 г).

Стадія 2: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензілокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (2,76 г, 5,6 ммоль, 1,0 екв.), бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука Е, 1,94 г, 5,62 ммоль, 1,0 екв.), НАТУ (2,74 г, 7,1 ммоль, 1,3 екв.), CH_2Cl_2 (28 мл) та ДМФ (2 мл). Реакційну суміш обробляли $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (3,9 мл, 22,5 ммоль, 4,0 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш гасили водою (30 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 30 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа, та об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г) з елююванням від 100:0 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (4,48 г).

Стадія 3: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

Розчин трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату (5,84 г, 5,62 ммоль, 1,0 екв.) в метанолі (50 мл) в 100 мл круглодонній колбі, яка містить якор мішалки, продували азотом протягом 10 хвилин. Розчин потім обробляли 20 мас. % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ на вугіллі (800 мг) та продування азотом продовжували протягом наступних 10 хвилин. Вхід азоту замінювали на балонний газоподібний H_2 , та продування продовжували протягом 10 хвилин, після чого барботажний вихід видаляли. Темну суспензію перемішували в атмосфері водню протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав повне перетворення вихідної речовини. Балон видаляли, та суспензію фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи CH_2Cl_2 (3 × 30 мл), та фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи вільний амін.

Вільний амін, отриманий вище (5,62 ммоль) завантажували в 100 мл круглодонну колбу, яка містить CH_2Cl_2 (50 мл), 2,3,5-коллідін (1,4 мл, 11,2 ммоль, 2,0 екв.) та $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (1,9 мл, 11,2 ммоль, 2,0 екв.). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані та додавали ізоціанатоциклопропан (467 мкл, 5,6 ммоль, 1,1 екв.). Розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год., на цій стадії РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш гасили шляхом додавання метанолу (10 мл), та суміш концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш завантажували на силікагель та чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (100 г), з елююванням від 100:0 до 85:15 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (2,58 г).

Стадія 4: Отримання трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамату

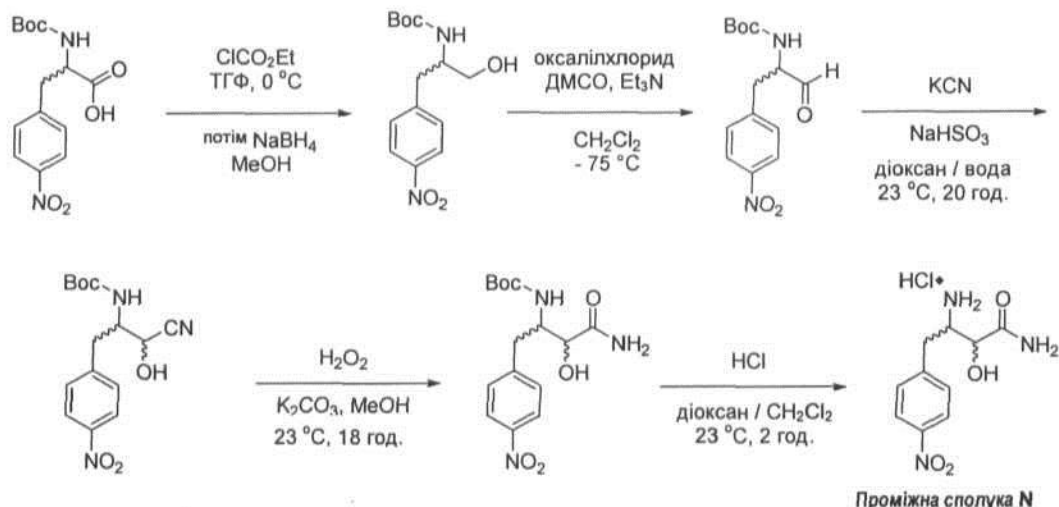
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту завантажували трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамат (2,58 г, 3,5 ммоль, 1,0 екв.) та ДМСО (30 мл). Розчин обробляли IBX (45 мас. %, 4,5 г, 7,0 ммоль, 2,0 екв.), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (100 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 30 мл) з використанням ділильної лійки. Об'єднані органічні фази промивали насиченим сольовим розчином (30 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (100 г) з елююванням від 100:0 до 85:15 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (2,03 г).

Стадія 5: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали трет-бутил ((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)карбамат (2,03 г, 2,78 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (4 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (1,8 мл, 7,0 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС показала приблизно 15 % залишкової вихідної речовини, та тому додавали додаткову частину 4 M HCl в діоксані (1,0 мл), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом наступного дня. РХ-МС показала повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, щоб

видалити діоксан та надлишок HCl, та суміш сушили, застосовуючи вакуум. Отриману в результаті майже білу піну використовували безпосередньо без додаткової очистки (2,03 г).

Проміжна сполука N: 3-Аміно-2-гідрокси-4-(4-нітрофеніл)бутанаміду гідро хлорид



5 Стадія 1: Отримання трет-бутил (1-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропан-2-іл)карбамату

В 500 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(4-нітрофеніл)пропанову кислоту (10,0 г, 32,2 ммоль, 1,0 екв.) та ТГФ (80 мл). Розчин перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, та по краплям додавали етилхлорформіат (3,1 мл, 32,2 ммоль, 1,0 екв.) протягом 10 хвилин. Після цього реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 30 хвилин, додавали твердий натрію боргідрид (3,67 г, 96,6 ммоль, 3 екв.) одним додаванням. При цьому підтримуючи реакційну суміш на 0 °С, повільно додавали MeOH (60 мл) протягом періоду часу 1 год. Крижану баню видаляли після того, як додавання завершилось, та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом додаткової 30 хвилин та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок гасили 1 М водним розчином HCl (100 мл), виливали в ділильну лійку та екстрагували EtOAc (2 × 100 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елюванням від 100:0 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку (5,2 г).

Стадія 2: Отримання трет-бутил (1-(4-нітрофеніл)-3-оксопропан-2-іл)карбамату

В 500 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали оксалілхлорид (1,27 г, 10 ммоль, 1,5 екв.) та CH₂Cl₂ (10 мл). Розчин охолоджували до -78 °С на бані суха крига/ацетон, та по краплям додавали ДМСО (0,95 мл, 13,4 ммоль, 2 екв.) при даній температурі. Через 40 хвилин при нижче -70 °С, по краплям додавали розчин трет-бутил (1-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропан-2-іл)карбамату (2,0 г, 6,7 ммоль, 1,0 екв.) в CH₂Cl₂ (15 мл), при цьому, підтримуючи температуру реакції нижче -65 °С. Через 30 хвилин при даній температурі, додавали Et₃N (3,9 мл, 26,8 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 2 год. В цей момент часу, реакційну суміш гасили шляхом додавання по краплям води (300 мл). Розчин нагрівали до кімнатної температури, виливали в ділильну лійку, та органічний шар виділяли та промивали 1 М водним розчином HCl (2 × 200 мл), нас. водний NaHCO₃ розчином (200 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий альдегід (1,9 г) використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 3: Отримання трет-бутил (1-ціано-1-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропан-2-іл)карбамату

В 100 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали трет-бутил (1-(4-нітрофеніл)-3-оксопропан-2-іл)карбамат (1,9 г, 6,5 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (60 мл). Розчин охолоджували до нижче 4 °С, та додавали 40 % водний розчин NaHSO₃ (6 мл, 23 ммоль, 3,5 екв.), при цьому, підтримуючи температуру реакції нижче 7 °С. Після перемішуванні при даній температурі протягом 10 хвилин, до реакційної суміші додавали по краплям розчин KCN (1,5 г, 24 ммоль, 3,7 екв.) у воді (5 мл), при цьому підтримуючи температуру вмісту колби нижче 10 °С. Розчину давали нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 20 год. протягом ночі. Розчин концентрували при зниженому тиску, виливали в ділильну лійку та екстрагували EtOAc (400 мл). Органічний шар сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елюванням від 100:0 до 0:100 Гексани:EtOAc+10 % MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (1,6 г).

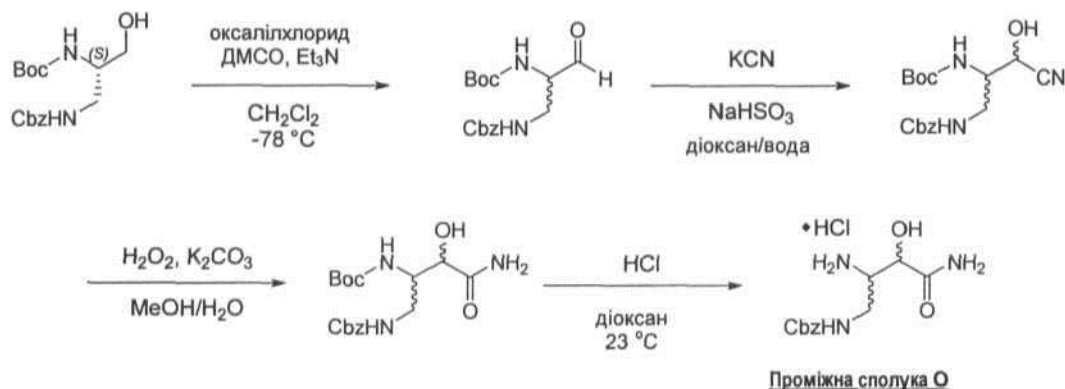
Стадія 4: Отримання трет-бутил (4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)карбамату

В 100 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали трет-бутил (1-ціано-1-гідрокси-3-(4-нітрофеніл)пропан-2-іл)карбамат (1,6 г, 5,0 ммоль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (757 мг, 5,5 ммоль, 1,1 екв.) та MeOH (10 мл). Розчин охолоджували до нижче 4 °C на крижаній бані, та додавали 35 % водний перексид водню (1,5 г, 15 ммоль, 3 екв.). Розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили за рахунок додавання твердого $Na_2S_2O_3$ (3,5 г, 22,5 ммоль, 4,5 екв.), та реакційну суміш перемішували протягом 1 год. при даній температурі. Реакційну суміш виливали в ділильну лійку та екстрагували CH_2Cl_2 (100 мл). Органічний шар сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елюванням від 100:0 до 0:100 Гексани:EtOAc+10 % MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (1,0 г).

Стадія 5: Отримання 3-аміно-2-гідрокси-4-(4-нітрофеніл)бутанаміду гідрохлориду

В 100 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали трет-бутил (4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)карбамат (170 мг, 0,5 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (5 мл). Розчин обробляли 4 M HCl в діоксані (4,0 мл, 16 ммоль, 32 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, Отриману в результаті тверду речовину використовували безпосередньо без додаткової очистки (138 мг).

Проміжна сполука O: Бензил (2,4-діаміно-3-гідрокси-4-оксобутил)карбамат



Стадія 1: Отримання бензил трет-бутил (3-оксопропан-1,2-дііл)дикарбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали CH_2Cl_2 (30 мл) та оксаліл хлорид (1,9 мл, 22,7 ммоль, 1,5 екв.). Додавали розчин, охолоджений до -78 °C на бані суха крига/ацетон та ДМСО (2,1 мл, 30,2 ммоль, 2 екв.). Після перемішуванні при -78 °C протягом 10 хвилин, додавали розчин бензил трет-бутил (3-гідроксипропан-1,2-дііл(S)-дикарбамату (4,9 г, 15,1 ммоль, 1,0 екв.) в CH_2Cl_2 (10 мл), та суміш перемішували при -78 °C протягом 20 хвилин. В цей момент часу, додавали Et_3N (8,5 мл, 60,4 ммоль, 4 екв.), та розчин перемішували при -78 °C протягом наступних 20 хвилин. Реакцію гасили за рахунок додавання води (10 мл) до розчину при -78 °C, та суміш нагрівали до кімнатної температури та виливали в 125 мл ділильну лійку. Органічний шар промивали 1 M водним розчином HCl (2 × 10 мл), нас. водний $NaHCO_3$ розчином (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Альдегід використовували безпосередньо в наступній реакції без додаткової очистки (4,3 г).

Стадія 2: Отримання бензил трет-бутил (3-ціано-3-гідроксипропан-1,2-дііл)дикарбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил трет-бутил (3-оксопропан-1,2-дііл)дикарбамат (3,9 г, 12 ммоль, 1,0 екв.), 1,4-діоксан (20 мл) та 40 % водний розчин $NaHSO_3$ (12 мл). Суміш охолоджували до 0 °C, та додавали твердий KCN (2,8 г, 45 ммоль, 3,7 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. та давали нагрітися до кімнатної температури протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (150 мл), та виливали в 250 мл ділильну лійку, та промивали нас. водним розчином $NaHCO_3$ (3 × 15 мл). Об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала бажану сполуку (3,6 г).

Стадія 3: Отримання бензил трет-бутил (4-аміно-3-гідрокси-4-оксобутане-1,2-дііл)дикарбамату

Розчин бензил трет-бутил (3-ціано-3-гідроксипропан-1,2-дііл)дикарбамату (3,6 г, 10,3 ммоль, 1,0 екв.), K_2CO_3 (1,6 г, 11,3 ммоль, 1,1 екв.) в MeOH (40 мл) завантажували в 250 мл круглодонну колбу, яка містить магнітний ярір мішалки, та перемішували в атмосфері N_2 . Розчин обробляли шляхом додавання по краплям 30 % водного розчину H_2O_2 (3,5 мл, 31 ммоль, 3 екв.).

5 Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., на цій стадії РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш гасили 20 % водним розчином $Na_2S_2O_3$ (10 мл) та концентрували при зниженому тиску. Залишок завантажували в MeCN (20 мл) та фільтрували застосовуючи вакуум на синтерированній пластиковій лійці, та отриманий в результаті фільтрат концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш чистили

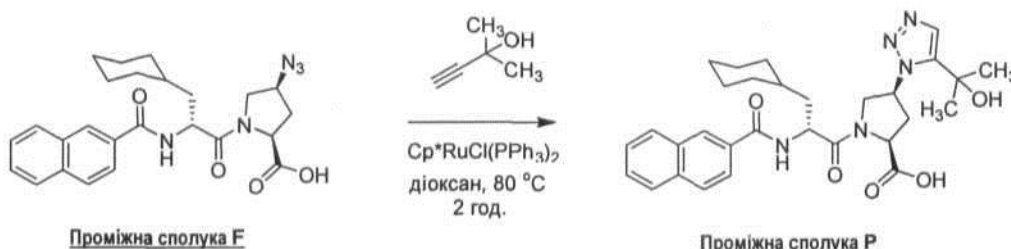
10 з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елюванням від 100:0 до 40:60 Гексани:EtOAc, як градієнтом, отримуючи названу сполуку (800 мг).

Стадія 4: Отримання бензил (2,4-діаміно-3-гідрокси-4-оксобутил)карбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил трет-бутил (4-аміно-3-гідрокси-4-оксобутане-1,2-дііл)дикарбамат (800 мг, 2,2 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (5 мл). Отриманий в результаті розчин обробляли 4 M HCl в діоксані

15 (1 мл, 4,0 ммоль, 1,8 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску та сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи олію, яку використовували безпосередньо без додаткової очистки (650 мг).

20 Проміжна сполука P: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонова кислота



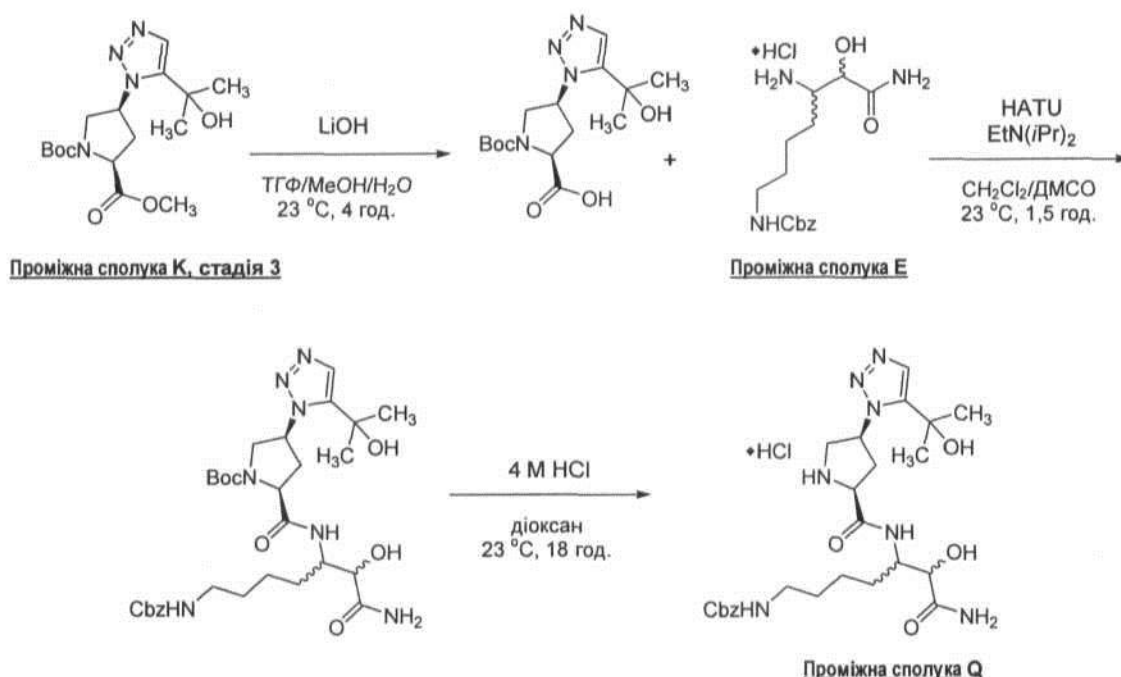
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідин-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука F, 2,0 г, 4,32 ммоль, 1,0 екв.), 2-метил-3-бутин-2-ол (857 мкл, 8,64 ммоль, 2,0 екв.), $Cp^*RuCl(PPh_3)_2$ (342 мг, 0,43 ммоль, 0,1 екв.) та 1,4-діоксан (20 мл). Вміст колби продували рівномірним потоком N_2 через голку в світло-оранжевий розчин протягом 20 хвилин. На даній стадії реакційну суміш нагрівали на олійній бані при 80 °C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, та гасили 1 M водним розчином HCl

25 (50 мл), та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (50 мл). Суміш екстрагували EtOAc (3 × 30 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (50 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH + 1 % AcOH, як градієнтом, давала бажаний продукт у вигляді бежжевої піни (1,13 г).

30

35

Проміжна сполука Q: Бензил (7-аміно-6-гідрокси-5-((2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-оксогептил)карбамату гідро хлорид



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонової кислоти

До розчину 1-(трет-бутил) 2-метил (2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1,2-дикарбоксилату (3,7 г, 10,5 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (26 мл) та ТГФ (26 мл) додавали 1 М водний розчином LiOH (26 мл, 26 ммоль, 2,5 екв.), та суміш перемішували при 23 °C протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску, та отриманий в результаті залишок розчиняли в ТГФ (30 мл) та підкислювали 1 М водним розчином HCl до pH \approx 1. Дану суміш додатково розбавляли водою (50 мл) та екстрагували EtOAc (3 \times 40 мл) з використанням ділильної ліжки. Об'єднані органічні екстракти сушили над MgSO₄, фільтрували, та розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (2,5 г).

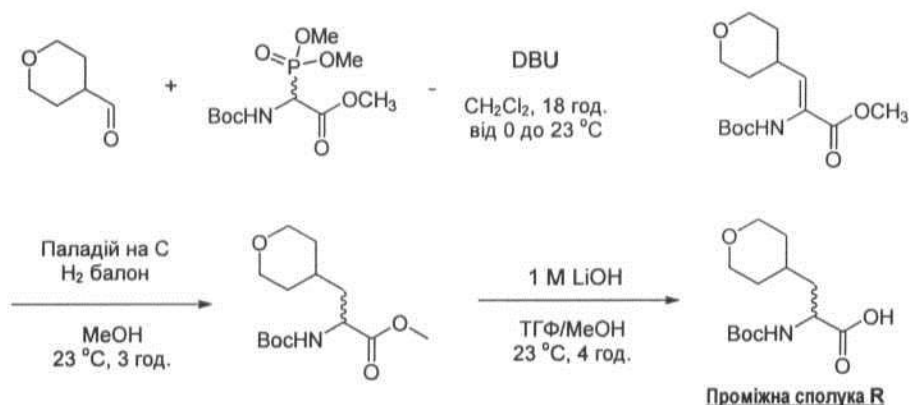
Стадія 2: Отримання трет-бутил (2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (2,0 г, 6,0 ммоль, 1,0 екв.), HATU (2,7 г, 7,2 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (30 мл). Отриману в результаті суспензію обробляли бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлоридом (Проміжна сполука Е, 2,2 г, 7,2 ммоль, 1,2 екв.) в ДМСО (2 мл). До суміші додавали EtN(iPr)₂ (3,3 мл, 18,6 ммоль, 2,0 екв.), та жовту суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 год. РХ-МС аналіз показав перетворення в продукт. Реакцію гасили нас. водним розчином NH₄Cl (50 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 \times 50 мл) з використанням 250 мл ділильної ліжки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті жовту олію завантажували в 5 г C18 попередній картридж. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (40 г C18 колонка) з елюванням від 100:0 до 60:40 H₂O:MeCN+0,1 % HCOOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,9 г).

Стадія 3: Отримання бензил (7-аміно-6-гідрокси-5-((2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту завантажували трет-бутил (2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-карбоксилат (1,9 г, 3,1 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (5,7 мл). Розчин обробляли 4 М HCl в діоксані (1,9 мл, 7,7 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, отримуючи названий продукт, який використовували безпосередньо без додаткової очистки (1,5 г).

Проміжна сполука R: 2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропанова кислота



Стадія 1: Отримання метил (Z)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)акрилату

Суміш тетрагідро-2Н-піран-4-карбальдегіду (1,0 г, 8,8 ммоль, 1,2 екв.), метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-(диметоксифосфорил)ацетату (2,2 г, 7,3 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (20 мл) додавали у висушену на вогні круглодонну колбу, яка містить магнітний якір мішалки та перемішували в атмосфері N_2 . Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані. До отриманого по краплям додавали DBU (1,1 мл, 7,3 ммоль, 1,0 екв.), при цьому підтримуючи температуру реакції приблизно 0 °C. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі протягом 18 год. Реакцію гасили шляхом додавання нас. водного розчину NH_4Cl (40 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 15 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску та чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (80 г), з елюванням від 95:5 до 50:50 Гексани: EtOAc, як градієнтом, отримуючи бажану сполуку (2,43 г).

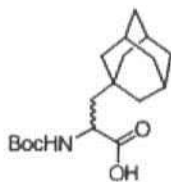
Стадія 2: Отримання метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)пропаноату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали метил (Z)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)акрилат (2,43 г, 8,76 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (25 мл). Реакційну суміш продували рівномірним потоком N_2 протягом 15 хвилин, на цій стадії додавали 10 мас. % паладій на вугіллі (354 мг), та колбу продували N_2 протягом 15 хвилин. Вхід N_2 замінювали на балонний з H_2 , та продування продовжували протягом 15 хвилин, на цій стадії вихід видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H_2 протягом 3 год. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи MeOH (3 × 10 мл). Прозорий фільтрат концентрували при зниженому тиску та використовували безпосередньо на наступній стадії (-2,4 г).

Стадія 4: Отримання 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)пропанової кислоти

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)пропаноат (2,4 г, 8,7 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (22 мл), MeOH (22 мл) та 1 М водний розчином LiOH (22 мл, 22 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., після чого РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та отриману в результаті олію розбавляли CH_2Cl_2 (25 мл) та підкислювали до $\text{pH} \approx 2$ 1 М водним розчином HCl (приблизно 25 мл). Суміш виливали в 125 мл ділильну лійку, яка містить воду (40 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 25 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (40 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували, отримуючи коричневу олію, яку використовували безпосередньо без додаткової очистки ($\approx 2,0$ г).

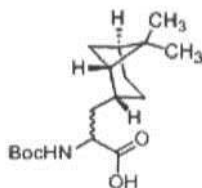
Проміжна сполука S: 3-(Адамантан-1-іл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанова кислота



Проміжна сполука S

Дану сполуку отримували за аналогічним способом як і проміжну сполуку R, з використанням (адамантан-1-іл)карбальдегіду замість тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегіду на стадії 1.

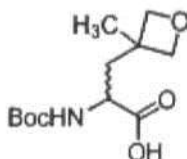
- 5 Проміжна сполука T: 2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)-3-((1S, 2R, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-іл)пропанова кислота



Проміжна сполука T

Дану сполуку отримували за аналогічним способом як і проміжну сполуку R, з використанням ((1S, 2S, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-іл)карбальдегіду замість тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегіду на стадії 1.

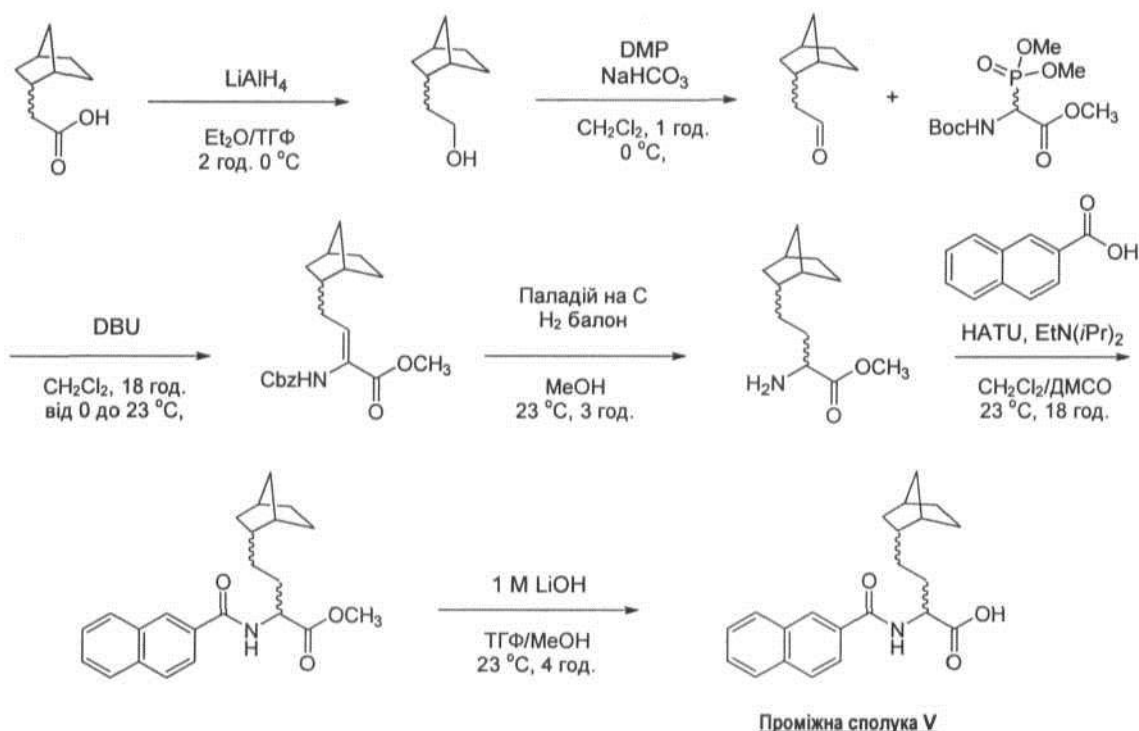
- 10 Проміжна сполука U: 2-((трет-Бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3-метилоксетан-3-іл)пропанова кислота



Проміжна сполука U

Дану сполуку отримували за аналогічним способом як і проміжну сполуку R, з використанням (3-метилоксетан-3-іл)карбальдегіду замість тетрагідро-2H-піран-4-карбальдегіду на стадії 1.

- 15 Проміжна сполука V: 2-(2-Нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутанова кислота



Стадія 1: Отримання 2-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етан-1-олу

У висушену на полум'ї 250 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали порошкоподібний LiAlH_4 (2,4 г, 64,8 ммоль, 4,0 екв.). Тверду речовину розбавляли ангідридом Et_2O (32 мл) та охолоджували до 0 °C на крижаній бані. В 200 мл хімічний стакан додавали комерційно доступну 2-норборнаноцтову кислоту (2,5 г, 16,2 ммоль, 1,0 екв.) та безводний ТГФ (32 мл). Суміш піддавали дії ультразвуку, отримуючи розчин, який додавали по краплям до суспензії $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$ через крапельну лійку протягом 1 год. Сіру суспензію перемішували при 0 °C протягом 1 год., та потім обережно гасили поступовим додаванням по краплям H_2O (2,5 мл), 15 % водного розчину NaOH (2,5 мл) та H_2O (7,5 мл). Отриману в результаті сіро-білу суспензію перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин, та потім фільтрували, застосовуючи вакуум через шар целіту на синтерированній скляній лійці, промиваючи EtOAc (3 × 50 мл). Фільтрат сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сіру олію сушили, застосовуючи вакуум, протягом 2 год. та використовували безпосередньо без додаткової очистки (840 мг).

Стадія 2: Отримання 2-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)ацетальдегіду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали 2-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)етан-1-ол (840 мг, 6,0 ммоль, 1,0 екв.), CH_2Cl_2 (12 мл) та NaHCO_3 (1,0 г, 12,0 ммоль, 2 екв.). Суспензію охолоджували до 0 °C на крижаній бані та порціями додавали періодинан Десса-Мартіна (3,8 г, 9,0 ммоль, 1,5 екв.) протягом 20 хвилин. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 40 хвилин, в цей момент часу Т1НХ аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакцію гасили шляхом додавання по краплям 10 % водного розчину натрію тіосульфату (10 мл) та виливали в 125 мл ділільну лійку, яка містить воду (20 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 20 мл), та об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (20 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (45 г), з елююванням від 98:2 до 70:30 Гексан:EtOAc, як градієнтом, давала названий продукт у вигляді жовтої олії (434 мг).

Стадія 3: Отримання метил (Z)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бут-2-еноат

В 25 мл висушену на полум'ї круглодонну колбу, оснащену магнітним якірем мішалки, в атмосфері азоту додавали метил 2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-(діетоксифосфорил)ацетат (691 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) та безводний CH_2Cl_2 (2 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані. До отриманої суміші повільно додавали DBU (312 мкл, 2,1 ммоль, 1,0 екв.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин, потім обробляли розчином 2-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)ацетальдегіду (434 мг, 3,1 ммоль, 1,5 екв.) в CH_2Cl_2 (2 мл). Реакційній суміші давали нагрітисся до кімнатної температури протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС аналіз

показав утворення продукту. Реакцію гасили нас. водним розчином NH_4Cl (20 мл), та виливали в 125 мл ділильну лійку, та екстрагували CH_2Cl_2 (3 x 15 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (30 г), з елююванням від 100:0 до 70:30 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку (720 мг).

Стадія 4: Отримання метил 2-аміно-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил (Z)-2-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бут-2-еноат (720 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (6 мл). Розчин продували стаціонарним потоком N_2 через довгу голку протягом 30 хвилин. В колбу додавали 10 мас. % паладій на вугіллі (85 мг) та продування N_2 продовжували протягом 10 хвилин. В цей момент часу, джерело азоту потім замінювали на балонний водень. Вміст колби продували воднем, з наступним видаленням виходу барботатора. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. в атмосфері H_2 . РХ-МС аналіз в цей момент часу показав завершення реакції. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи CH_2Cl_2 (3 x 15 мл). Прозорий фільтрат концентрували та використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 5: Отримання метил 2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноату

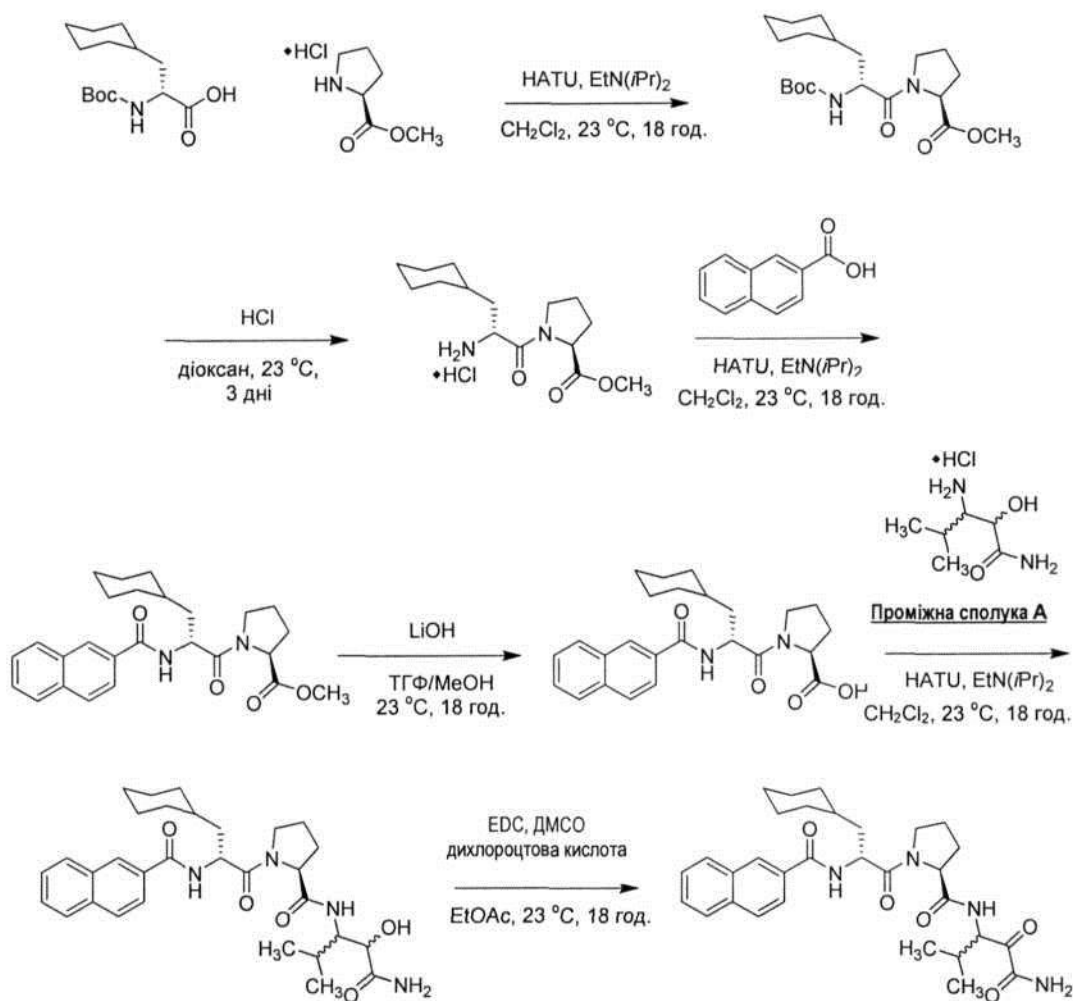
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали 2-нафтойну кислоту (359 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.), HATU (950 мг, 2,5 ммоль, 1,2 екв.) та CH_2Cl_2 (10 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин, та потім додавали метил 2-аміно-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноат (приблизно 440 мг, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) з наступним додаванням $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (365 мкл, 2,1 ммоль, 1,0 екв.) та DMSO (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 x 10 мл) з використанням ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (25 г), з елююванням від 95:5 до 50:50 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку (518 мг).

Стадія 6: Отримання 2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутанової кислоти

До розчину метил 2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноату (518 мг, 1,4 ммоль, 1,0 екв.) в MeOH (3,6 мл) та ТГФ (3,6 мл) додавали 1 М водний розчин LiOH (3,6 мл, 3,6 ммоль, 2,5 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. В цей момент часу, розчинник видаляли при зниженому тиску, та отриманий в результаті залишок розчиняли в ТГФ (30 мл) та підкислювали до pH < 2 1 М водним розчином HCl. Суміш додатково розбавляли водою (20 мл), виливали в 125 мл ділильну лійку та екстрагували EtOAc (3 x 20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO_4 , фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (459 мг).

Приклади отримання

Приклад 1: (2S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксепентан-3-іл)піролідін-2-карбоксамід

**Приклад 1**

Стадія 1: Отримання метил ((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-L-пролінату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанову кислоту (2,05 г, 7,6 ммоль, 1,0 екв.), HATU (4,31 г, 11,3 ммоль, 1,5 екв.) та CH_2Cl_2 (20 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та потім додавали гідрохлорид метилового складного ефіру L-проліну (1,50 г, 9,1 ммоль, 1,2 екв.) з наступним додаванням $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (2,6 мл, 15,1 ммоль, 2 екв.). Отриманий в результаті світло-жовтий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить 1 М водний розчин HCl (100 мл), та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 40 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску.

Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (65 г), з елюванням від 95:5 до 40:60 Гексани:EtOAc, як градієнтом, протягом 25 хвилин давала названу сполуку у вигляді твердої речовини (2,62 г).

Стадія 2: Отримання метил ((R)-2-аміно-3-циклогексилпропанойл)-L-пролінату гідрохлориду.

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил ((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанойл)-L-пролінат (2,5 г, 6,6 ммоль, 1,0 екв.) та 1,4-діоксан (8 мл). Розчин обробляли 4 М HCl в діоксані (4,0 мл, 16 ммоль, 2,5 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. На даній стадії, суміш ставала дуже густою, та тому додавали MeOH (5 мл). Після перемішуванні при кімнатній температурі протягом 3 днів, реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриману в результаті сполуку сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи бажану сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (2,1 г).

Стадія 3: Отримання метил ((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-L-пролінату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали 2-нафтойну кислоту (533 мг, 3,1 ммоль, 1,0 екв.), HATU (1,41 г, 3,7 ммоль, 1,2 екв.) та

CH₂Cl₂ (10 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та потім додавали метил ((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-L-пролінату гідрохлорид (1,18 г, 3,7 ммоль, 1,2 екв.) з наступним додаванням EtN(iPr)₂ (810 мкл, 4,6 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили 1 М водним розчином HCl (50 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 30 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (65 г) з елюванням від 80:20 до 20:80 Гексани:EtOAc, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої піни (1,1 г)

Стадія 4: Отримання ((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-L-проліну

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали метил ((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-L-пролінат (1,0 г, 2,3 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (5 мл) та метанол (5 мл). Розчин обробляли 1 М водним розчином LiOH (5,8 мл, 5,8 ммоль, 2,5 екв.), та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, та отриману в результаті олію розбавляли водою (50 мл) та підкислювали до pH < 2 1 М водним розчином HCl (≈ 6 мл). Водний шар екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 30 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа, та об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску, отримуючи білу піну (810 мг).

Стадія 5: Отримання (2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(і-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)піролі дин-2-карбоксаміду

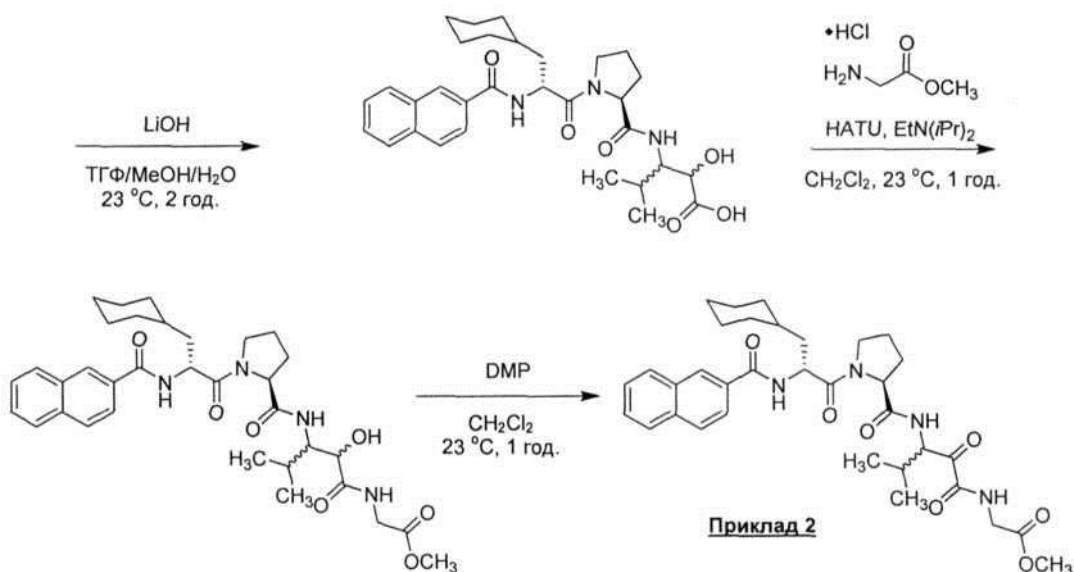
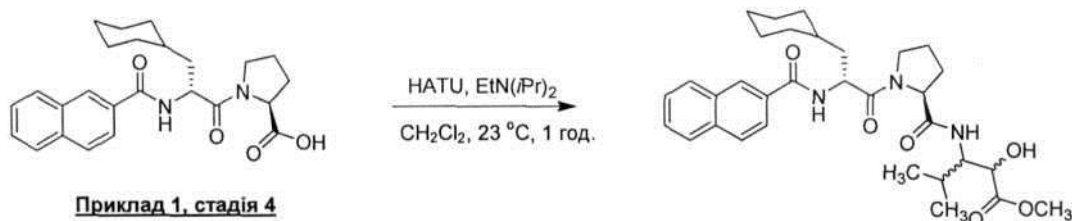
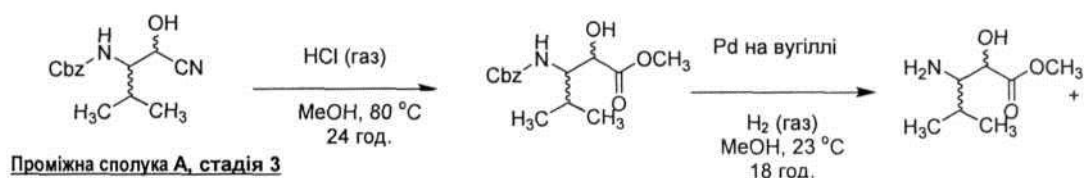
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали ((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-L-пролін (134 мг, 0,32 ммоль, 1,0 екв.), 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентанаміду гідрохлорид (Проміжна сполука А, 87 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв.), НАТУ (180 мг, 0,48 ммоль, 1,5 екв.) та CH₂Cl₂ (2 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (166 мкл, 0,95 ммоль, 3,0 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили нас. водним розчином NH₄Cl (10 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 15 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (29 г) з елюванням від 100:0 до 90:10 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді рудувато-коричневої піни (150 мг).

Стадія 6: Отримання (2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)піролідин-2-карбоксамід (200 мг, 0,36 ммоль, 1,0 екв.) та EtOAc (2 мл). Розчин обробляли ДМСО (258 мкл, 3,64 ммоль, 10 екв.) та охолоджували до 0 °C на крижаній бані. Розчин завантажували з EDC (350 мг, 1,82 ммоль, 5 екв.) з наступним додаванням дихлороцтової кислоти (150 мкл, 1,82 ммоль, 5 екв.), та розчин перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин потім нагрівали до кімнатної температури протягом 1 год. РХ-МС аналіз в цей момент часу показав приблизно 20 % залишкової вихідної речовини, тому додавали додаткові 5 екв. EDC з наступним додаванням 5 екв. дихлороцтової кислоти, та суміші давали перемішуватись протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили водою (20 мл) та екстрагували EtOAc (3 × 15 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (15 г) з елюванням від 100:0 до 90:10 EtOAc:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (67 мг). МС (ESI+) 549(M+1)⁺

¹H RMP (CDC13, 300 МГц): δ 8,37 (1H, д, J=9,2 Гц), 7,96-7,89 (3H, м), 7,72-7,58 (3H, м), 7,08-7,06 (1H, м), 6,52-6,37 (1H, м), 5,41-5,28 (1H, м), 5,06-4,99 (2H, м), 4,72-4,64 (1H, м), 4,14-4,08 (2H, м), 3,62-3,57 (1H, м), 2,42-2,21 (1H, м), 1,99-0,72 (23H, м) м.ч.

Приклад 2: Метил (3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-метил-2-оксопентаноїл)гліцинат



Стадія 1: Отримання метил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідрокси-4-метилпентаноату

В 200 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки та зворотним холодильником, додавали бензил (1-ціано-1-гідрокси-3-метилбутан-2-іл)карбамат (Проміжна
 5 сполука А, Стадія 3, 2,6 г, 10,0 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (50 мл). В реакційну суміш барботували HCl (газ) через трубку з фритованого скла. Суміш витримували в атмосфері HCl (газ) та нагрівали до кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 год. В цей момент часу, РХ-МС аналіз не показав ніякої залишкової вихідної речовини. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску, отримуючи жовту олію, яку
 10 використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 2: Отримання метил 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентаноату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали метил 3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідрокси-4-метилпентаноат (5,0 г, 17 ммоль,
 15 1,0 екв.) та метанол (25 мл). Вміст колби продували стаціонарним потоком N₂ протягом 10 хвилин, та потім додавали 10 мас. % паладій на вугіллі (250 мг), та продування N₂ продовжували протягом додаткової 10 хвилин. В цей момент часу, вхід N₂ замінювали на балонний H₂, та продування H₂ проводили протягом 10 хвилин, на цій стадії вихід видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері H₂ протягом 18 год.
 20 протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи CH₂Cl₂ (25 мл). Отриманий в результаті фільтрат концентрували при зниженому тиску та застосовували безпосередньо без додаткової очистки.

Стадія 3: Отримання метил 3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідин-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентаноату

В круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ завантажували ((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-і-пролін (Приклад 1, Стадія 4, 106
 25 мг, 0,25 ммоль, 1,0 екв.), HATU (114 мг, 0,3 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (5 мл). Реагенти обробляли метил 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентаноатом (48 мг, 0,3 ммоль, 1,2 екв.) та EtN(iPr)₂

(82 мкл, 0,6 ммоль, 2,4 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Отриману в результаті суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 5 мл) з використанням 25 мл ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Сполуку використовували

стадія 4: Отримання 3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентанової кислоти

Розчин метил 3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентаноату (≈ 140 мг, 0,25 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (2 мл) та MeOH (2 мл) обробляли 1 М водним розчином LiOH (630 мкл, 0,63 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та потім концентрували при зниженому тиску. Залишок завантажували у воду (5 мл) та підкислювали до $\text{pH} < 2$ 1 М водним розчином HCl . Реакційну суміш екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 5 мл) з використанням 25 мл ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували. Сполуку використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки (≈ 100 мг).

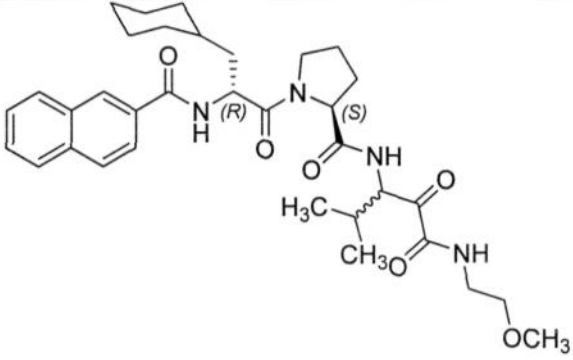
Стадія 5: Отримання метил (3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентаноїл)гліцинату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали 3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентанову кислоту (50 мг, 0,09 ммоль, 1,0 екв.), HATU (38 мг, 0,1 ммоль, 1,1 екв.) та CH_2Cl_2 (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин, та потім додавали метилгліцинату гідрохлорид (12 мг, 0,1 ммоль, 1,1 екв.) та $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (41 мкл, 0,23 ммоль, 2,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (12 г, C_{18} колонка), з елюванням від 90:10 до 0:100 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0,1\% \text{HCO}_2\text{H}$, як градієнтом, давала названу сполуку (50 мг).

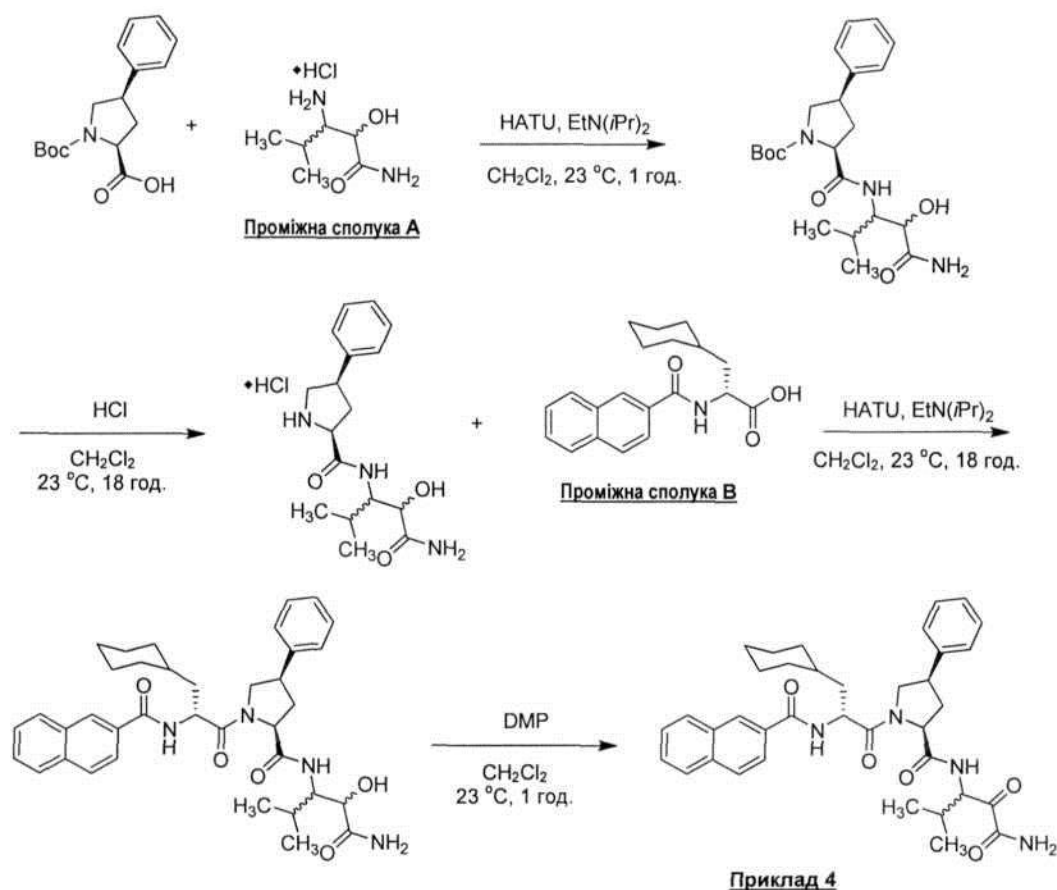
Стадія 6: Отримання метил (3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-4-метил-2-оксопентаноїл)гліцинату

Розчин метил (3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-2-гідрокси-4-метилпентаноїл)гліцинату (50 мг, 0,08 ммоль, 1,0 екв.) в CH_2Cl_2 (3 мл) обробляли періодинамом Десса-Мартіна (37 мг, 0,09 ммоль, 1,1 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та потім концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (12 г, C_{18} колонка), з елюванням від 90:10 до 10:90 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN} + 0,1\% \text{HCO}_2\text{H}$, як градієнтом, давала названу сполуку (40 мг). $\text{MS} (\text{ESI}^+) 621 (\text{M}+1)^{\oplus}$

Приклад 3 отримували за способом, аналогічним до Приклада 2, в якому метилгліцинату гідрохлорид на стадії 5 замінювали на 2-метоксіетан-1-амін.

Приклад	Структура	ММ	МС (ESI^+)
3	 <p>(2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-((2-метоксіетил)аміно)-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	606,76	607 ($\text{M}+1$) [⊕]

Приклад 4: (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксамід



Стадія 1: Отримання трет-бутил (2S, 4R)-2-((1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)карбамоїл)-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату

В круглодонну колбу завантажували (2S, 4R)-1-(трет-бутоксикарбоніл)-4-фенілпіролідін-2-карбову кислоту (88 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.), 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентанаміду гідрохлорид (Проміжна сполука А, 44 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.), HATU (125 мг, 0,33 ммоль, 1,1 екв.) та CH_2Cl_2 (3 мл). Реакційну суміш обробляли $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (104 мкл, 0,6 ммоль, 2,0 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакцію розбавляли CH_2Cl_2 , та виливали в 125 мл ділільну лійку, та промивали 0,5 М водним розчином HCl (25 мл), нас. водним розчином NaHCO_3 (25 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі, з елюванням від 100:0 до 0:100 Гексани: 10 % MeOH в EtOAc , як градієнтом, давала названу сполуку, яку використовували безпосередньо на наступній стадії.

Стадія 2: Отримання (2S, 4R)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду гідрохлориду

Розчин трет-бутил (2S, 4R)-2-((1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)карбамоїл)-4-фенілпіролідін-1-карбоксилату (0,3 ммоль, 1,0 екв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) обробляли 4 М HCl в діоксані (0,5 мл, 0,8 ммоль, 2,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та сушили, застосовуючи вакуум, отримуючи майже білу тверду речовину (136 мг).

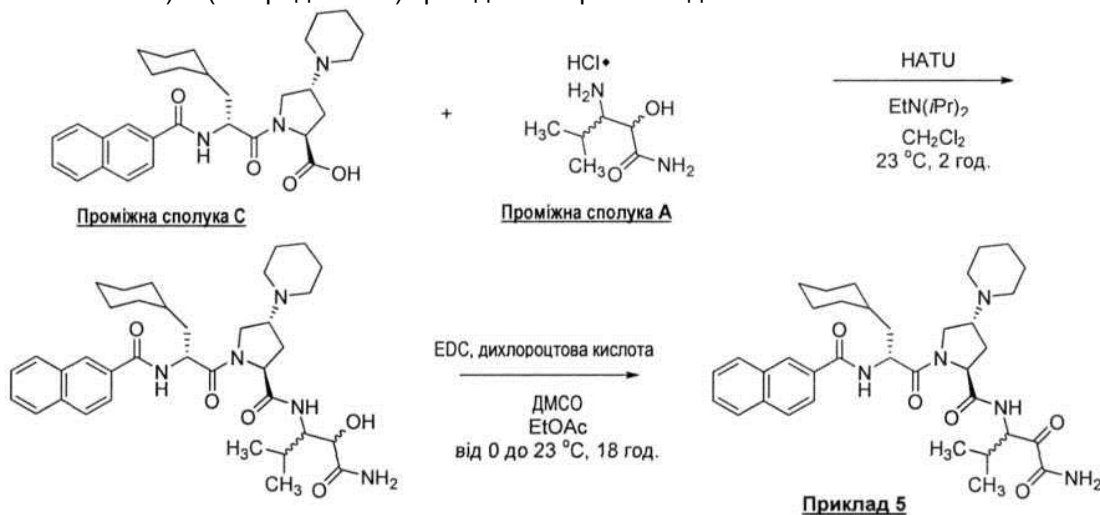
Стадія 3: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду

Суміш з (2S, 4R)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду гідрохлориду (136 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) та (R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанової кислоти (Проміжна сполука В, 117 мг, 0,36 ммоль, 1,2 екв.) в CH_2Cl_2 (5 мл) обробляли HATU (125 мг, 0,33 ммоль, 1,1 екв.) з наступною обробкою $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (156 мкл, 0,9 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш виливали в ділільну лійку, яка містить CH_2Cl_2 (100 мл), та промивали 0,5 М водним HCl (25 мл), водою (2 * 25 мл), насиченим сольовим розчином (25 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриману речовину (230 мг) використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 4: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду

Розчин (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду (225 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) в CH₂Cl₂ (4 мл) обробляли періодинамом Десса-Мартіна (153 мг, 0,36 ммоль, 1,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. та потім гасили водою (5 мл). Суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою на C18 колонці, з елюванням від 90:10 до 0:100 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂NH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді суміші діастереомерів (52 мг). МС (ESI+) 625 (M+1)⁺

Приклад 5: (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксамід



Стадія 1: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

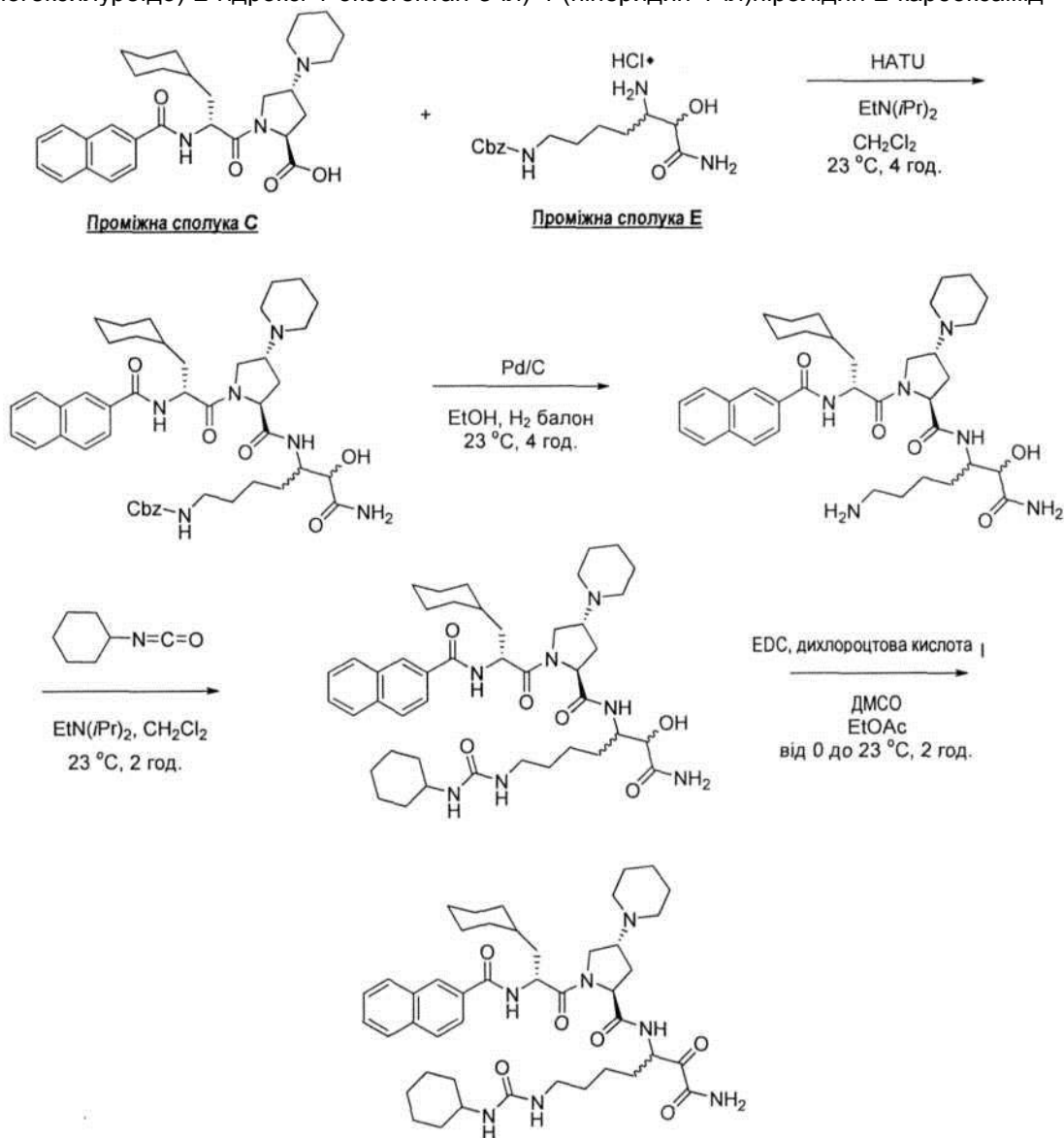
[0341] В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука С, 466 мг, 0,9 ммоль, 1,0 екв.), 3-аміно-2-гідрокси-4-метилпентанаміду гідрохлорид (Проміжна сполука А, 253 мг, 1,4 ммоль, 1,5 екв.), HATU (456 мг, 1,2 ммоль, 1,3 екв.) та CH₂Cl₂ (5 мл). Суміш обробляли EtN(iPr)₂ (322 мкл, 1,8 ммоль, 2 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили водою (10 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді суміші діастереомерів (544 мг).

Стадія 2: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

Розчин (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-4-метил-1-оксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду (544 мг, 0,86 ммоль, 1,0 екв.) в EtOAc (5 мл) обробляли ДМСО (609 мкл, 8,6 ммоль, 10 екв.) та охолоджували до 0 °C на крижаній бані. Розчин обробляли EDC (821 мг, 4,3 ммоль, 5 екв.), перемішували протягом 10 хвилин, та потім обробляли дихлороцтовою кислотою (353 мкл, 4,3 ммоль, 5 екв.), та перемішували при 0° протягом наступних 10 хвилин. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували при даній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 10 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді суміші діастереомерів (351 мг). МС(ESI+)632(M+1)⁺

¹H RMP (CDC13, 300 МГц): δ 8,33-8,30 (1H, м), 7,91-7,77 (4H, м), 7,57-7,52 (2H, м), 7,25-7,20 (2H, м), 6,80-6,78 (1H, ш с), 6,06-6,05 (1H, ш с), 5,08-5,04 (2H, м), 4,79-4,76 (1H, м), 4,40-4,36 (1H, м), 3,89-3,85 (1H, м), 3,70-3,65 (1H, м), 2,80-2,61 (4H, м), 2,21-2,16 (2H, м), 1,81-1,75 (1H, м), 1,69-0,63 (25H, м) м.ч.

Приклад 6: (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



Приклад 6

Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 50 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука C, 226 мг, 0,47 ммоль, 1,0 екв.), бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (Проміжна сполука E, 232 мг, 0,67 ммоль, 1,4 екв.), HATU (255 мг, 0,47 ммоль, 1,4 екв.) та CH₂Cl₂. Суміш обробляли EtN(iPr)₂ (3 мл, 1,34 ммоль, 2,9 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (2 × 5 мл) з використанням ділільної лійки. Об'єднані органічні шари промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (5 мл), сушили над MgSO₄ та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (280 мг).

Стадія 2: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

Отримували розчин бензил (5-((2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату (279 мг, 0,35 ммоль, 1,0 екв.) в етанолі (10 мл). Розчин додавали в 100 мл круглодонну колбу, колбу, яка містить 10 мас. % паладій на вугіллі (140 мг), продували азотом, та вміст колби продували стаціонарним потоком азоту. Вхід азоту замінювали на балонний H₂, та реакційну суміш

перемішували в атмосфері H_2 при кімнатній температурі протягом 2 год. РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш фільтрували через шар целіту на синтерированній пластиковій лійці, промиваючи MeOH (2×10 мл). Фільтрат концентрували при зниженому тиску та використовували безпосередньо в наступній реакції (200 мг).

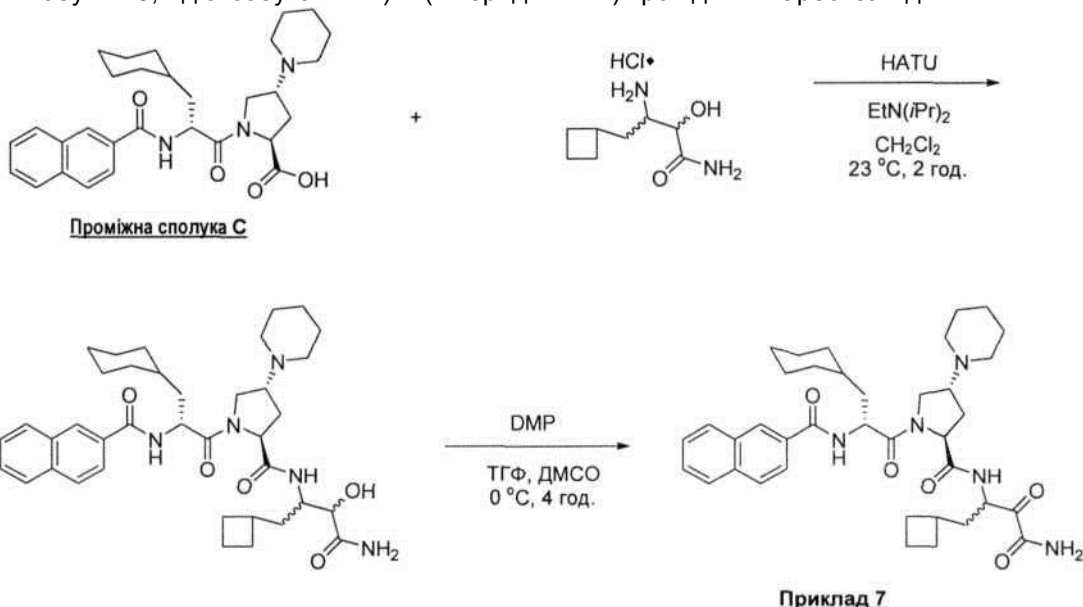
5 Стадія 3: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (200 мг, 0,3 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (2 мл). Розчин обробляли циклогексилізоціанатом (43 мкл, 0,338 ммоль, 1,12 екв.) з наступною обробкою $EtN(Pr)_2$ (59 мкл, 0,338 ммоль, 1,12 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакцію гасили нас. водним розчином $NaHCO_3$ (5 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (2×5 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні фази концентрували при зниженому тиску та чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді майже білої піни (181 мг).

Стадія 4: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

Розчин (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду (181 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в EtOAc (1,5 мл) та DMSO (163 мкл, 2,3 ммоль, 10 екв.) охолоджували до $0^\circ C$ на крижаній бані. Розчин обробляли EDC (221 мг, 1,15 ммоль, 5 екв.) та перемішували при $0^\circ C$ протягом 15 хвилин. Після цього часу, додавали дихлороцтову кислоту (95 мкл, 1,15 ммоль, 5 екв.), та суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом 30 хвилин, та потім нагрівали до кімнатної температури протягом 2 год. з перемішуванням. РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш розбавляли EtOAc (10 мл) та водою (5 мл) та виливали в 50 мл ділільну лійку. Органічний шар відокремлювали та додатково промивали нас. водним розчином $NaHCO_3$ (2 мл). Водні шари об'єднували та додатково екстрагували EtOAc (2×4 мл), та об'єднані органічні шари сушили над $MgSO_4$, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді майже білої піни (100 мг). МС (ESI+) 787 (M+1)⁺.

Приклад 7: (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



35 Стадія 1: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

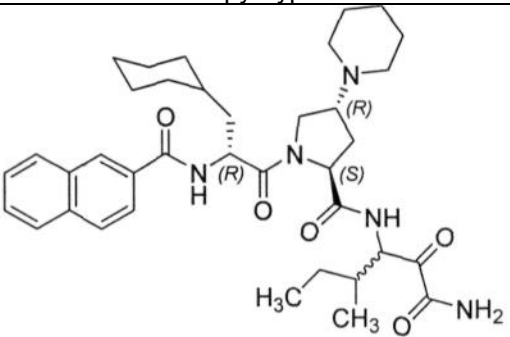
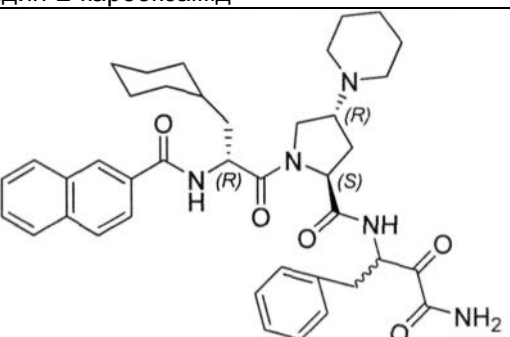
В 50 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука С, 200 мг, 0,40 моль, 1,0 екв.), 3-аміно-4-циклобутил-2-гідроксибутанаміду гідрохлорид (99 мг, 0,48 ммоль, 1,2 екв.), HATU (183 мг, 0,59 ммоль, 1,5 екв.)

та CH_2Cl_2 (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. та потім гасили нас. водним розчином NaHCO_3 (5 мл). Суміш екстрагували CH_2Cl_2 (2 × 5 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді бежжевої піни (268 мг).

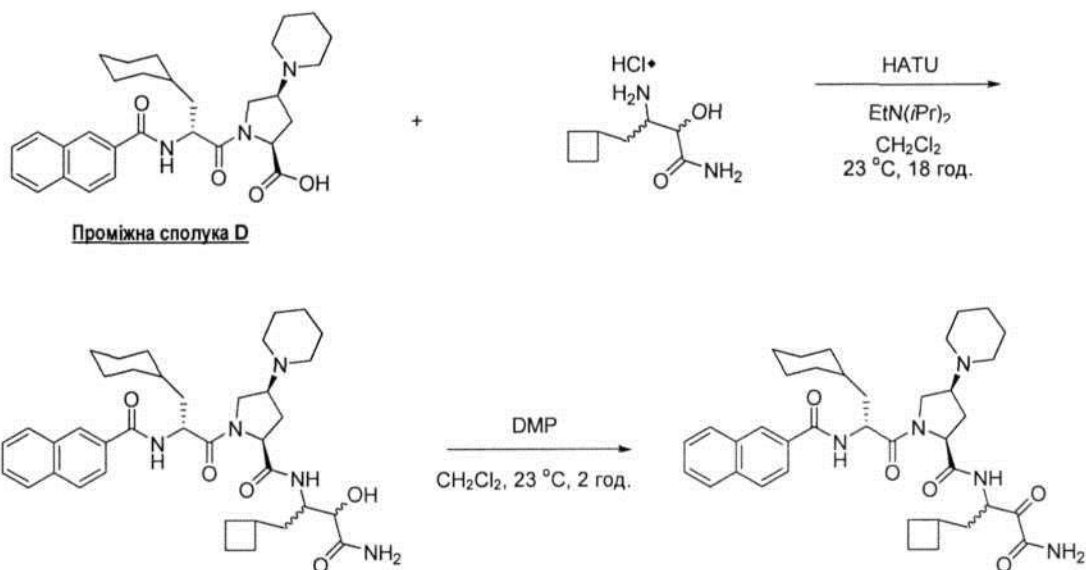
Стадія 2: Отримання (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В колбу завантажували (2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (268 мг, 0,41 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (5 мл) та ДМСО (500 мкл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C на крижаній бані та обробляли періодинамом Десса-Мартіна (516 мг, 1,22 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 4 год. доки РХ-МС аналіз не показав повне перетворення вихідної речовини. Реакційну суміш гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (5 мл) та екстрагували EtOAc (30 мл). Органічний шар додатково промивали нас. водним розчином NaHCO_3 (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді бежжевої піни (85 мг). МС (ESI+) 658 (M+1)^e.

Приклади 8 та 9 отримували за аналогічним способом, як і Приклад 7, з використанням 3-аміно-2-гідрокси-4-метилгексанаміду (Приклад 8 - дивіться WO 2008106139 A1 щодо аналогічного отримання) або 3-аміно-2-гідрокси-4-фенілбутанаміду (Приклад 9 - комерційний реагент) замість 3-аміно-4-циклобутил-2-гідроксибутанаміду гідрохлориду на стадії 1.

Приклад	Структура	ММ	МС (ESI+)
8	 <p>(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксогексан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	645,85	646 (M+1) [⊕]
9	 <p>(2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3,4-діоксо-1-фенілбутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	679,86	680 (M+1) [⊕]

Приклад 10: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



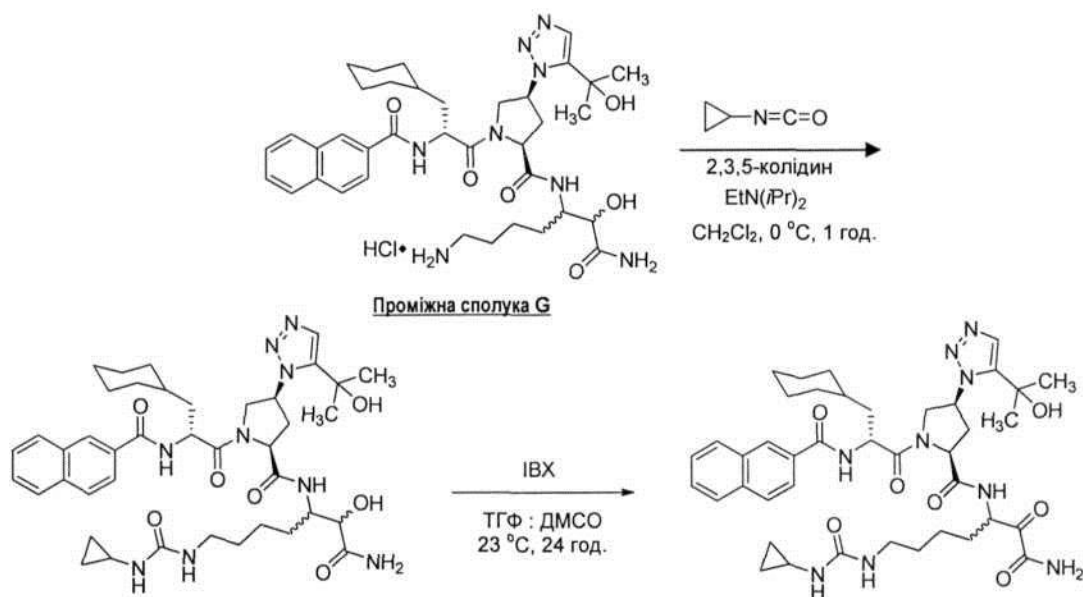
Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену тefлоною мембраною, магнітним якірем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука д, 1,0 г, 1,98 ммоль, 1,0 екв.), 3-аміно-4-циклобутил-2-гідроксибутанаміду гідрохлорид (417 мг, 1,98 ммоль, 1,0 екв.), HATU (1,13 г, 2,97 ммоль, 1,5 екв.) та CH₂Cl₂ (5 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (700 мкл, 4,0 ммоль, 2,0 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили нас. водним розчином NaHCO₃ (40 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 25 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (50 г), з елююванням від 100:0 до 85:15 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала бажаний продукт у вигляді бежевої плівки (129 мг).

Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якірем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (120 мг, 0,182 ммоль, 1,0 екв.) та CH₂Cl₂ (2 мл). Розчин обробляли періодинамом Десса-Мартіна (93 мг, 0,22 ммоль, 1,2 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш гасили нас. водним розчином NaHCO₃ (5 мл) та 10 % водним розчином Na₂S₂O₈ (5 мл). Реакційну суміш екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа, та об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (13 г C18 колонка) з елююванням від 90:10 до 20:80 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом. Бажані фракції концентрували, розчиняли в CH₂Cl₂ (5 мл) та промивали нас. водним розчином NaHCO₃ (2 × 5 мл). Органічний шар концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку у вигляді піни (18 мг). MS (ESI+) 659 (M+1)⁺

Приклад 11: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

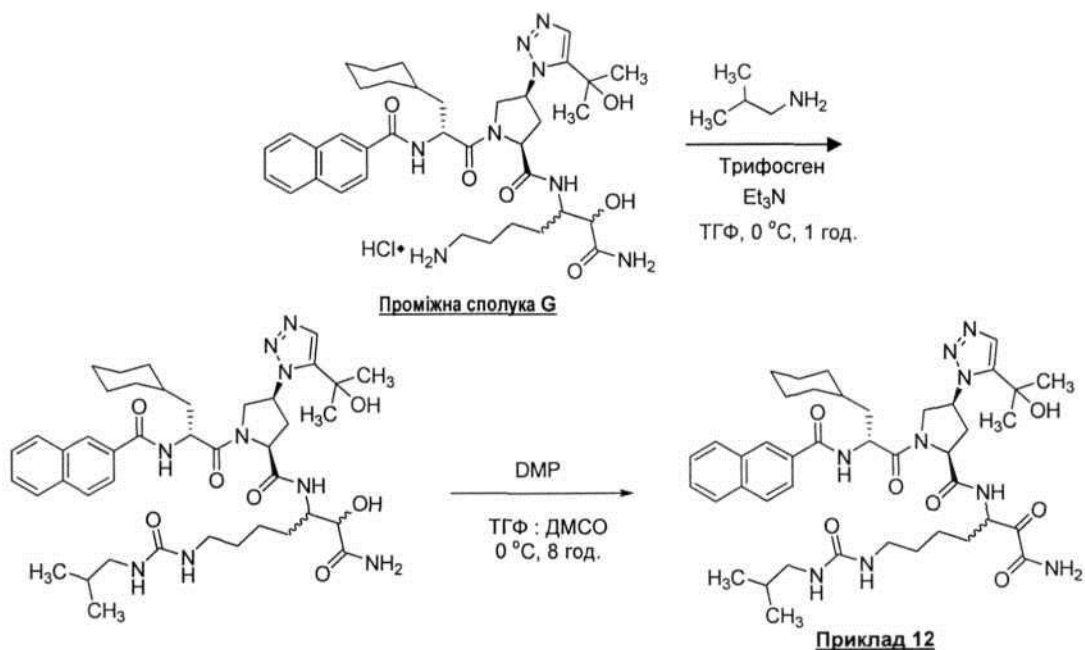
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду гідрохлорид (Проміжна сполука г, 8,22 г, 11,2 ммоль, 1,0 екв.) та CH_2Cl_2 (140 мл). Розчин охолоджували до 0 °C, та додавали 2,3,5-коллідін (2,93 мл, 22,5 ммоль, 2 екв.) та $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (3,93 мл, 22,5 ммоль, 2 екв.) з наступним додаванням ізоціанатоциклопропану (1,03 мл, 12,4 ммоль, 1,1 екв.). Розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год. та потім гасили 0,5 М водний розчином HCl (200 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (6 × 100 мл) з використанням 500 мл ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (100 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (330 г), з елюванням від 100:0 до 85:15 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді піни (6,44 г).

Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід (1,50 г, 1,9 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (8 мл) та ДМСО (2 мл). Розчин обробляли 45 мас. % IBX (2,37 г, 3,8 ммоль, 2,0 екв.), та білу суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (50 мл) та виливали в 250 мл ділильну лійку, яка містить воду (75 мл), та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 50 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (50 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (120 г), з елюванням від 100:0 до 85:15 $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої піни (584 мг). $\text{MS} (\text{ESI}^+) 786 (\text{M}+1)^+$

$^1\text{H RMP}$ (CD_3OD , 300 МГц): δ 8,23-8,19 (1H, м), 8,00-7,89 (4H, м), 7,62-7,45 (3H, м), 5,84-5,78 (1H, м), 5,28-5,18 (1H, м), 4,66-4,43 (1H, м), 4,40-4,06 (2H, м), 3,18-2,97 (4H, м), 2,40-2,19 (1H, м), 1,97-0,36 (30 H, м) м.ч.

Приклад 12: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-ізобутилуїдео)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-7-(3-ізобутилуїреїдо)-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали ізобутиламін (36,9 мг, 0,5 ммоль, 11 екв.) та ТГФ (10 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані, та додавали трифосген (45,3 мг, 0,17 ммоль, 3 екв.) з наступним додаванням Et₃N (200 мкл, 1,4 ммоль, 2,8 екв.). Розчин перемішували при 0 °C протягом 1 год., отримуючи неочищений ізоціанат.

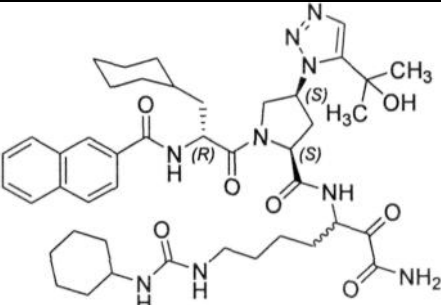
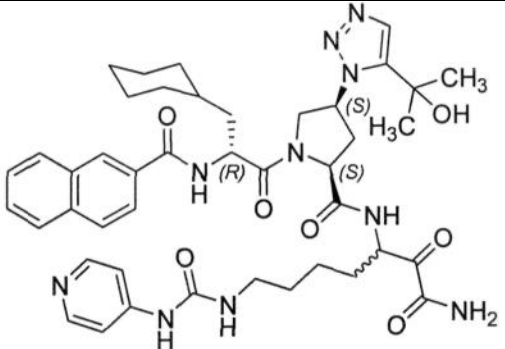
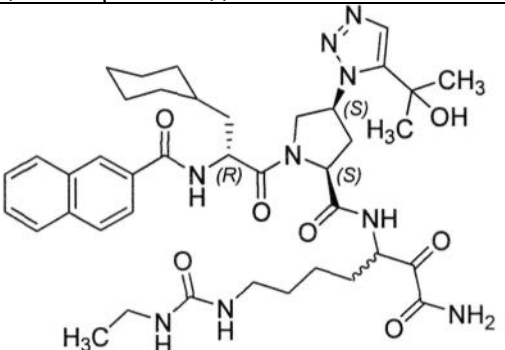
Окрему 20 мл ємність зі зразком, яка містить (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (Проміжна сполука г, 34 мг, 0,046 ммоль, 1,0 екв.), Et₃N (20 мкл, 0,138 ммоль, 3 екв.) та ТГФ (2 мл) охолоджували до 0 °C на крижаній бані. Порцію 1,0 мл ізоціанату, отриманого вище (1,0 мл = 0,050 ммоль, 1,1 екв.), додавали до ємності, та суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакцію гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 30 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (10 г), з елююванням від 100:0 до 80:20 EtOAc:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (17 мг).

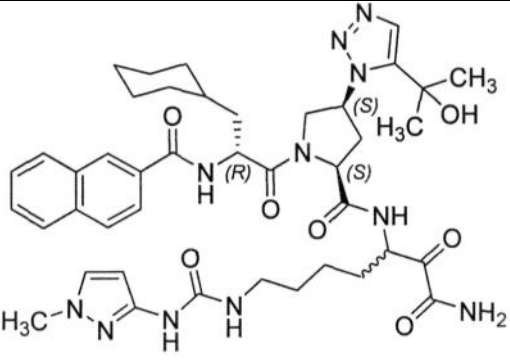
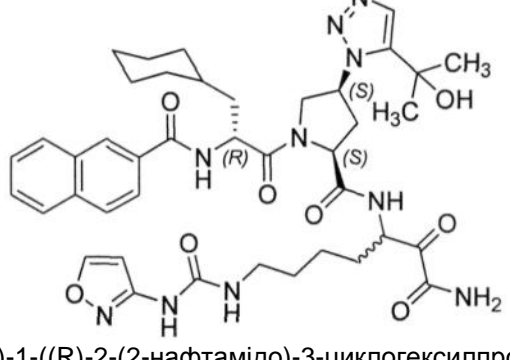
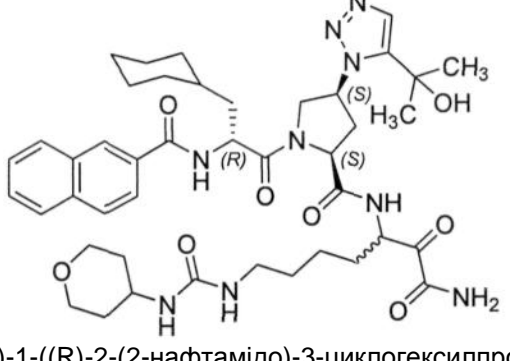
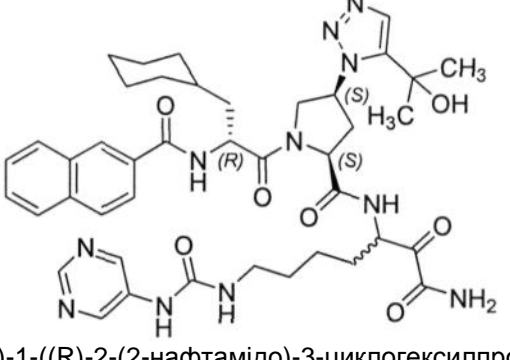
Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(ізобутилуїреїдо)-1.2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

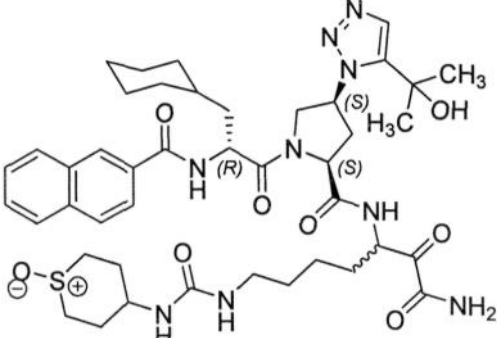
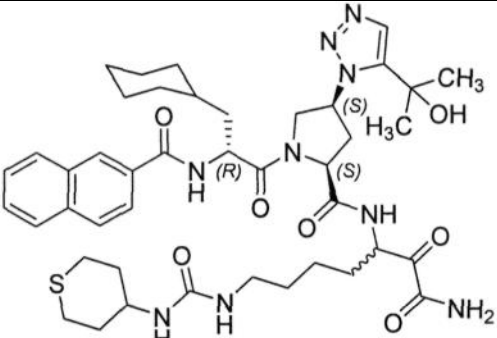
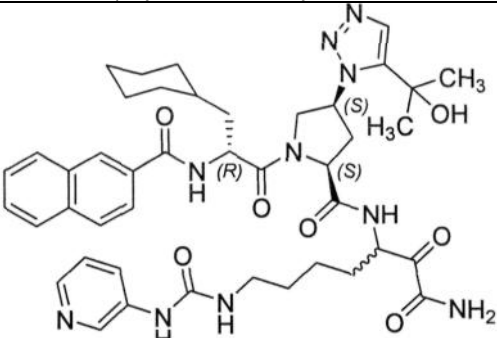
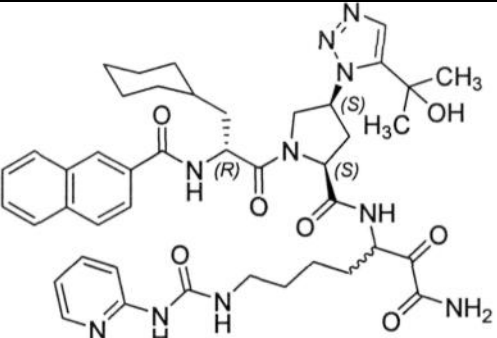
В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-7-(3-ізобутилуїреїдо)-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (17 мг, 0,021 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (4 мл) та ДМСО (0,5 мл). Розчин обробляли періодинамом Десса-Мартіна (54 мг, 0,126 ммоль, 6,0 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (10 г), з елююванням від 100:0 до 75:25 EtOAc:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (6,1 мг). МС (ESI⁺) 802 (M+1)⁺

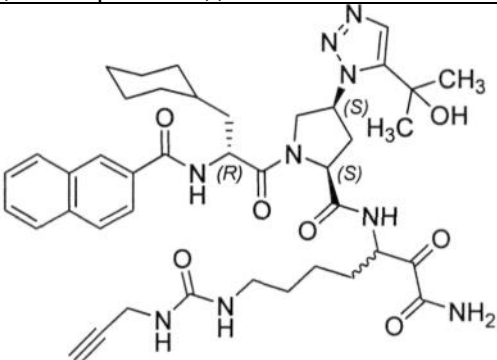
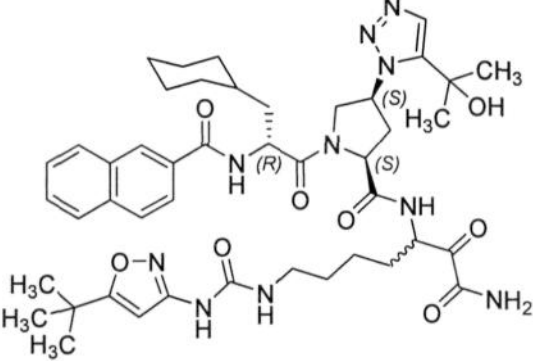
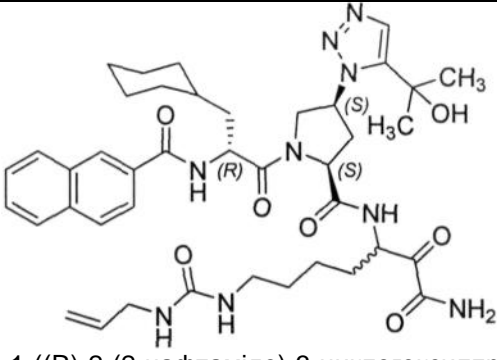
Приклади 13-29 отримували за способом, аналогічним до прикладу 12, з використанням відповідного аміна на стадії 1 для утворення ізоціанату. У випадку прикладу 13, відповідний циклогексилізоціанат придбали комерційно. У випадку прикладу 15, відповідний етилізоціанат придбали комерційно. У випадку прикладу 20, тетрагідро-2R-тіопіран-4-амін використовували як амін на стадії 1, та окиснення до сульфоксиду здійснювали під час окиснення DMP на стадії 2. Наприклад 21, час стадії окиснення DMP реакційної суміші зменшувався до 1 год. для того, щоб

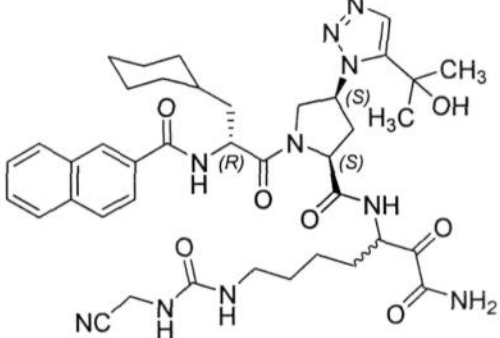
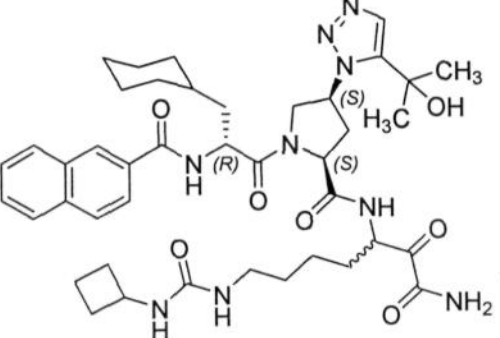
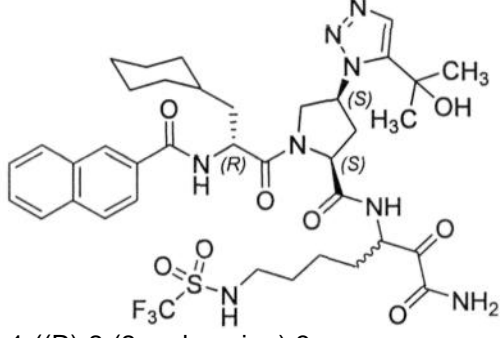
виділити сульфід. Для приклада 29, трифторметансульфонілхлорид використовували замість ізоціаната.

Приклад	Структура	MM	MC (ECI+)
13	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	828,03	829 (M+1) ⁺
14	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(піридин-4-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	822,97	823 (M+1) ⁺
15	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-етилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	773,94	774 (M+1) ⁺

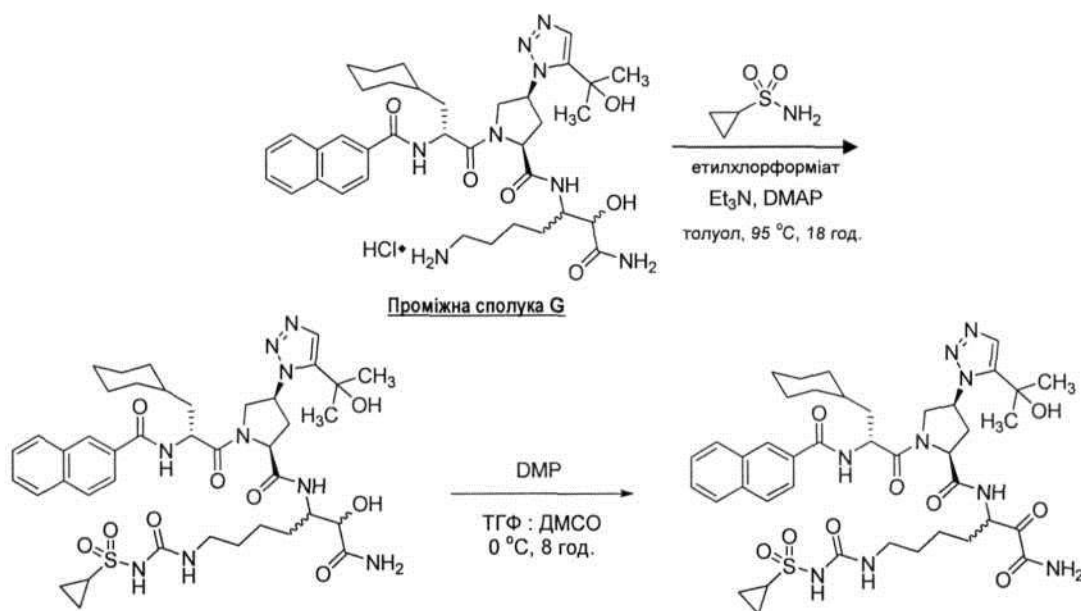
16	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	825,97	826 (M+1) [⊕]
17	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(ізоксазол-3-іл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	812,93	813 (M+1) [⊕]
18	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	830,00	830 (M+1) [⊕]
19	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піримідин-5-іл)уреїдо)гептан-</p>	823,96	824 (M+1) [⊕]

	3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід		
20	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	862,06	862 (M+1) [⊕]
21	 <p>(2S, 4S)-1-(R)-2-(2-нафтамідо) -3-циклогексилпропаноїл) -N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	846,06	846 (M+1) [⊕]
22	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піридин-3-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	822,97	823 (M+1) [⊕]
23	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піридин-3-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	822,97	823 (M+1) [⊕]

	N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піридин-2-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід		
24	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(проп-2-ін-1-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	783,93	784 (M+1) [⊕]
25	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(5-(трет-бутил)ізоксазол-3-іл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	869,04	869 (M+1) [⊕]
26	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(7-(3-алілууреїдо)-1-аміно-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	785,95	787 (M+1) [⊕]

27	 <p>(2S, 4S)-1-(R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(ціаномерил)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	784,92	785 (M+1) [⊕]
28	 <p>(2S, 4S)-1-(R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклобутилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	799,97	800 (M+1) [⊕]
29	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-((трифторетил)сульфонамідо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	834,91	835 (M+1) [⊕]

Приклад 30: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(циклопропілсульфоніл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



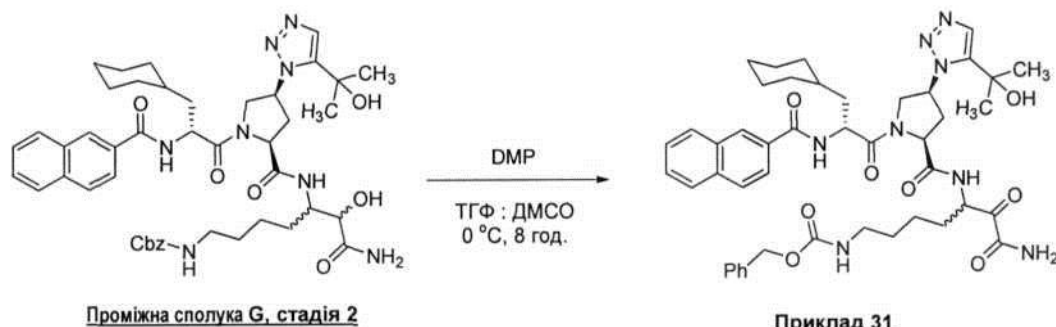
Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(циклопропілсульфоніл)уреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали циклопропілсульфонамід (121 мг, 1,0 ммоль, 15 екв.), Et_3N (430 мкл, 3,0 ммоль, 45 екв.) та CH_2Cl_2 (6 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, та додавали етил хлорформіат (170 мкл, 1,7 ммоль, 26 екв.). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 2 год. Реакцію гасили водою (5 мл) та підкислювали до pH \approx 4 додаванням по краплям крижаної оцтової кислоти. Органічний шар відокремлювали та концентрували при зниженому тиску. Отриману в результаті олію розчиняли в толуолі (3 мл), та до отриманого додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1,7-діаміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід (Проміжна сполука г, 50 мг, 0,07 ммоль, 1,0 екв.), DMAP (200 мг), та отриману в результаті суміш нагрівали до 95 °C на олійній бані протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та гасили водою (5 мл). Водний шар промивали EtOAc (2 \times 2 мл). Отриманий в результаті водний шар підкислювали до pH <11 водним розчином HCl та екстрагували CH_2Cl_2 (2 \times 2 мл). CH_2Cl_2 шари концентрували при зниженому тиску, отримуючи названу сполуку (14 мг).

Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(циклопропілсульфоніл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

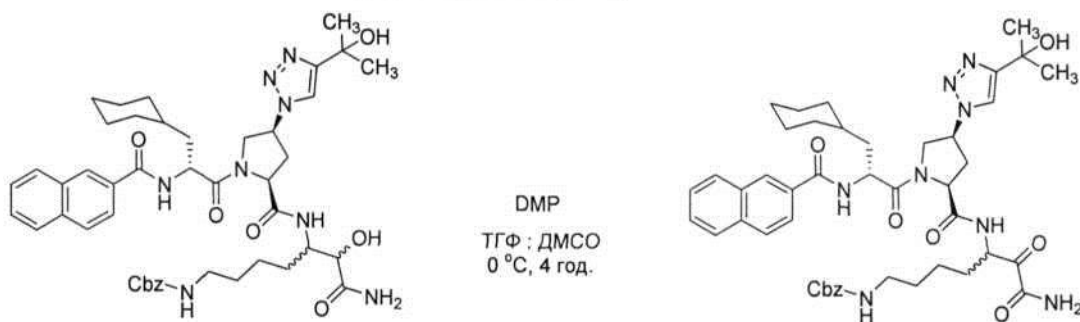
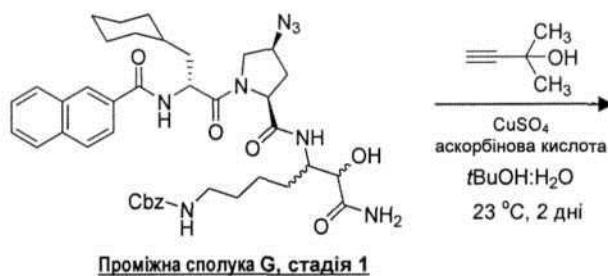
В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(циклопропілсульфоніл)уреїдо)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду (14 мг, 0,016 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (4 мл) та ДМСО (0,5 мл). Розчин обробляли перйодинамом Десса-Мартіна (50 мг, 0,120 ммоль, 7,5 екв.), та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 8 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 75:25 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (2 мг). MS (ESI^+) 851 ($\text{M}+1$)⁺

Приклад 31: Бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат



В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука г, Стадія 2, 60 мг, 0,070 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (4 мл) та ДМСО (0,5 мл). Розчин обробляли періодинамом Десса-Мартіна (180 мг, 0,42 ммоль, 6 екв.), та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 8 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 75:25 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (35 мг). МС (ESI^+) 837 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 32: Бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату



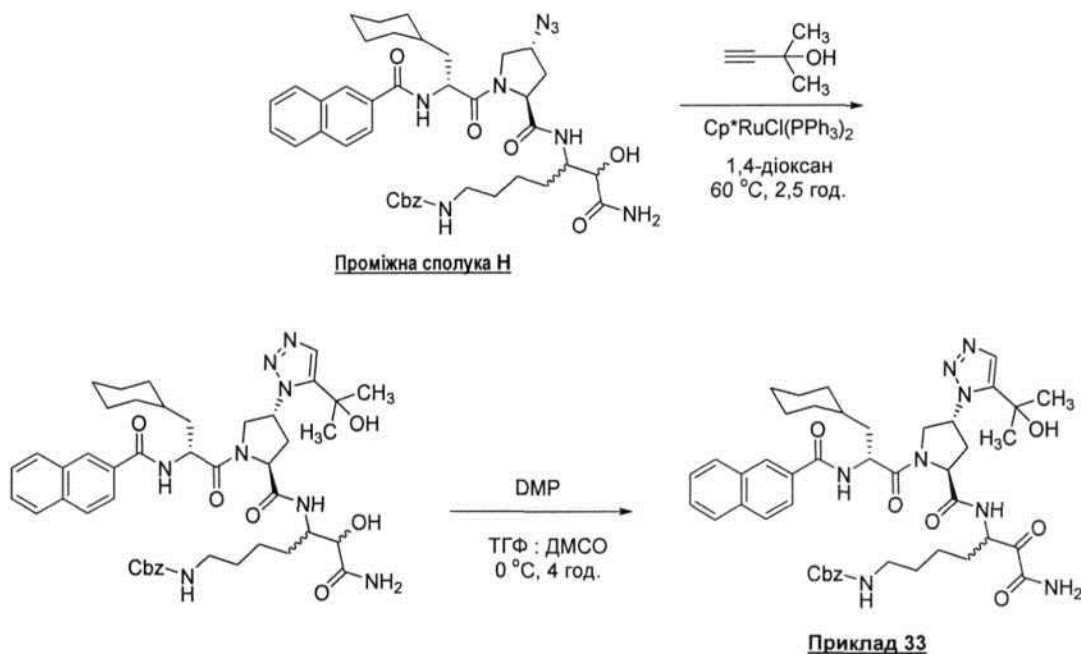
Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанол)-4-азидопіролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука г, Стадія 1, 242 мг, 0,32 ммоль, 1,0 екв.), CuSO_4 (10 мг, 0,06 ммоль, 0,2 екв.), L-аскорбінову кислоту (56 мг, 0,32 ммоль, 1 екв.), t-BuOH (2 мл) та воду (2 мл). Суміш обробляли 2-метил-3-бутин-2-олом (78 мкл, 0,80 ммоль, 2,5 екв.), та суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакцію гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (4 × 5 мл) з використанням ділільної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням

колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді піни (128 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (128 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (4 мл) та ДМСО (1 мл). Розчин обробляли перйодинамом Десса-Мартіна (390 мг, 0,92 ммоль, 6 екв.), та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 4 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₃ (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (4 × 10 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 75:25 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (32 мг). МС (ESI-) 835 (M-1)^o. Приклад 33: Бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат



Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

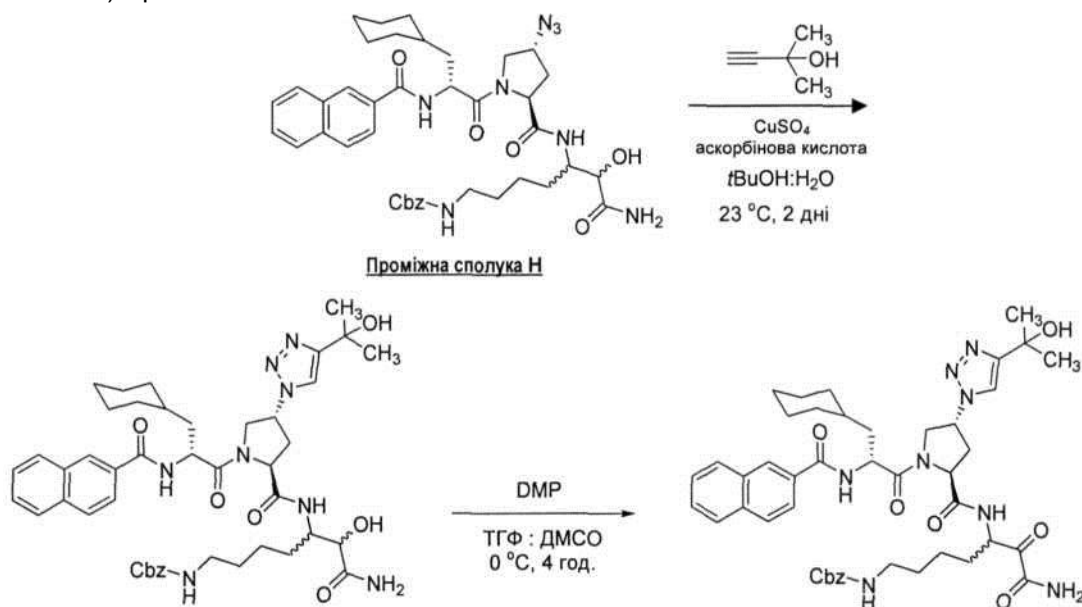
В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука Н, 230 мг, 0,31 ммоль, 1,0 екв.), 2-метил-3-бутин-2-ол (118 мкл, 1,22 ммоль, 4 екв.) та Cr*RuCl(PPh₃)₂ (12 мг, 0,015 ммоль, 0,05 екв.) в 1,4-діоксані (3 мл). Вміст колби продували рівномірним потоком N₂ протягом 10 хвилин, та потім розчин нагрівали до 60 °C на олійній бані протягом 2,5 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та завантажували безпосередньо на силікагель. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді рудувато-коричневої піни (155 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (5-((2S, 4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (155 мг, 0,19 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2 мл) та ДМСО (0,6 мл). Розчин

охолоджували до 0 °С на крижаній бані, та додавали періодинан Десса-Мартіна (470 мг, 1,1 ммоль, 6 екв.), та суспензію перемішували при 0 °С протягом 4 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (4 × 10 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елююванням від 100:0 до 75:25 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (70 мг). МС (ESI⁺) 837 (M+1)⁺

Приклад 34: Бензил (5-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат



Приклад 34

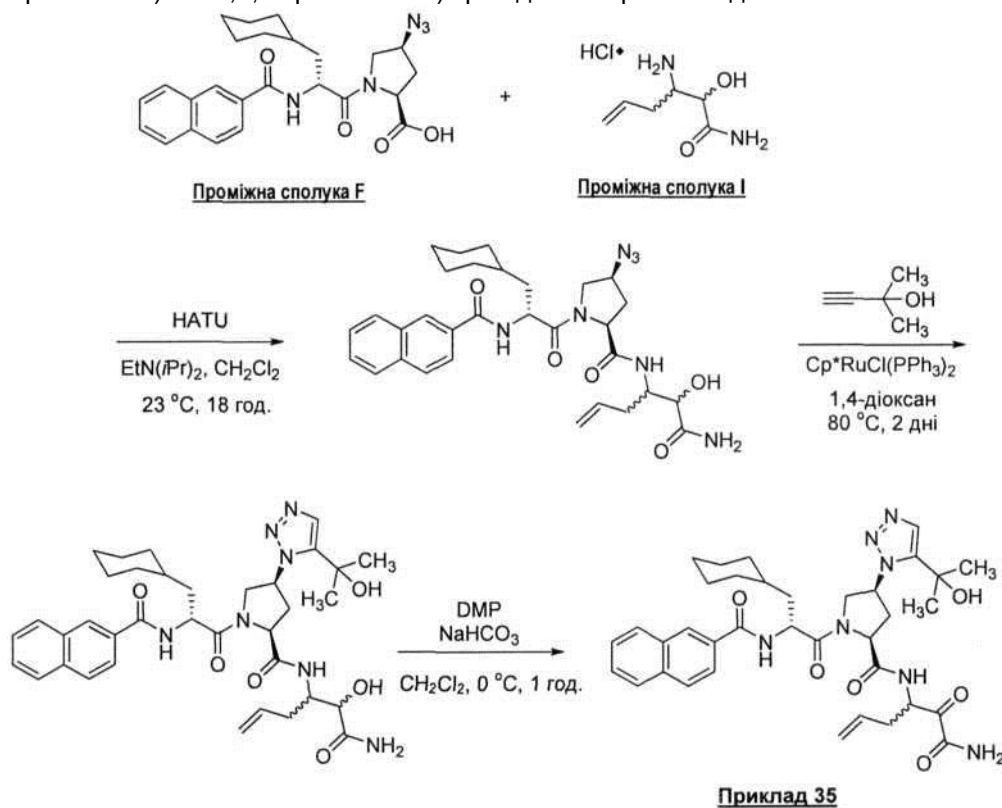
Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (Проміжна сполука Н, 293 мг, 0,39 ммоль, 1,0 екв.), 2-метил-3-бутин-2-ол (90 мкл, 0,97 ммоль, 2,5 екв.), CuSO_4 (12 мг, 0,08 ммоль, 0,2 екв.) та L-аскорбінову кислоту (68 мг, 0,31 ммоль, 0,8 екв.). Тверді речовини завантажували в t-BuOH (2 мл) та воду (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС показала деяку залишкову кількість вихідної речовини, тому додавали додаткову порцію 2-метил-3-бутин-2-олу (90 мкл, 0,97 ммоль, 2,5 екв.), CuSO_4 (12 мг, 0,08 ммоль, 0,2 екв.) та L-аскорбінової кислоти (68 мг, 0,31 ммоль, 0,8 екв.). Вміст колби перемішували при кімнатній температурі протягом додаткової 24 год. Реакцію гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (4 × 10 мл) з використанням ділильної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елююванням від 100:0 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала бажану сполуку у вигляді піни (90 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропанойл)-4-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (90 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2,5 мл) та ДМСО (1 мл). Розчин охолоджували до 0 °С на крижаній бані, та додавали періодинан Десса-Мартіна (273 мг, 0,64 ммоль, 6 екв.), та суспензію перемішували при 0 °С протягом 4 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30

хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (4×10 мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (10 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 75:25 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (19 мг). МС (ESI-) 835 (M-1)^o Приклад 35: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксогекс-5-ен-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід



Приклад 35

Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідроксі-1-оксогекс-5-ен-3-іл)-4-азидопіролідін-2-карбоксаміду

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука F, 590 мг, 1,27 ммоль, 1,0 екв.), 3-аміно-2-гідроксигекс-5-енаміду гідрохлорид (Проміжна сполука I, 203 мг, 1,40 ммоль, 1,1 екв.), HATU (580 мг, 1,52 ммоль, 1,2 екв.) та CH_2Cl_2 (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, та потім додавали $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (666 мкл, 3,81 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. РХ-МС в цей момент часу показала повне перетворення в продукт. Реакційну суміш гасили 1 М водним розчином HCl (20 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (3 × 10 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (45 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (740 мг).

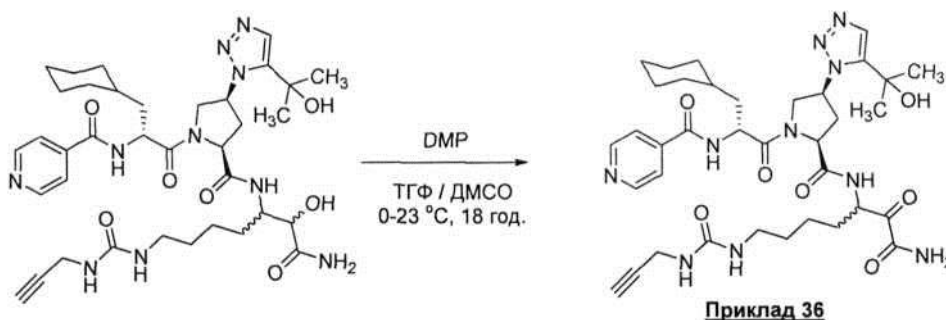
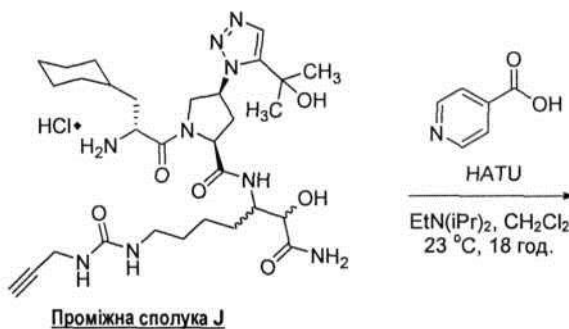
Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідроксі-1-оксогекс-5-ен-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 50 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідроксі-1-оксогекс-5-ен-3-іл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамід (750 мг, 1,27 ммоль, 1,0 екв.), 2-метил-3-бутин-2-ол (185 мкл, 1,91 ммоль, 1,5 екв.), $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)_2$ (101 мг, 0,13 ммоль, 0,1 екв.) та 1,4-діоксан (5 мл). Реакційну суміш дегазували рівномірним потоком N_2 протягом 20 хвилин та потім нагрівали до 80 °C на олійній бані протягом 2 днів. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та завантажували безпосередньо на силікагель. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (60 г), з елюванням від 100:0 до 90:10 CH_2Cl_2 :MeOH, як градієнтом, давала бажаний продукт у вигляді коричневато-рудувато-коричневої піни (253 мг).

Стадія 3: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксогекс-5-ен-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-2-гідрокси-1-оксогекс-5-ен-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (75 мг, 0,11 ммоль, 1,0 екв.), NaHCO₃ (19 мг, 0,22 ммоль, 2,0 екв.) та CH₂Cl₂ (2 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C на крижаній бані, та додавали періодинан Десса-Мартіна (57 мг, 0,13 ммоль, 1,2 екв.). Суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин на цій стадії РХ-МС аналіз показав приблизно 30 % перетворення. Додавали ще 1,0 екв. DMP, та реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. РХ-МС аналіз зараз показав 60 % перетворення, тому додавали ще 1,0 екв. DMP, та суміш перемішували при 0 °C протягом додаткових 30 хвилин. РХ-МС аналіз показав повне перетворення в продукт. Реакційну суміш гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₈ (10 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 10 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (15 г C18 колонка), з елюванням від 80:20 до 20:80 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (15 мг). МС (ESI+): 672(M+1)⁺.

Приклад 36: N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)ізонікотинамід



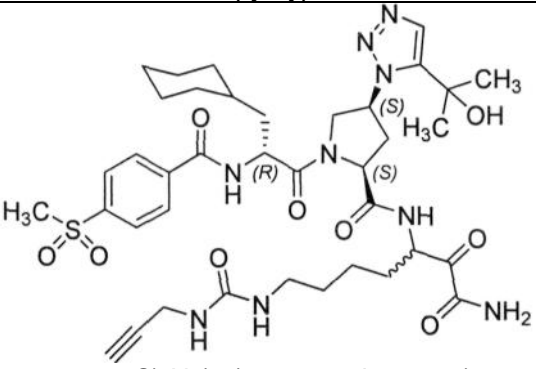
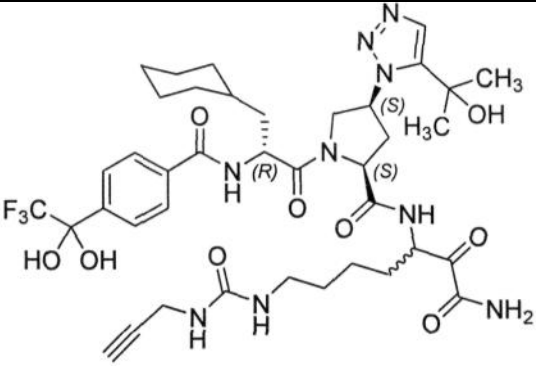
Стадія 1: Отримання N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)ізонікотинамід

В 4 мл ємність зі зразком, яка містить магнітний якорь мішалки, та в атмосфері N₂ додавали ізонікотинову кислоту (14 мг, 0,11 ммоль, 1,5 екв.), HATU (42 мг, 0,11 ммоль, 1,5 екв.) та CH₂Cl₂ (0,5 мл). Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, та потім додавали (2S, 4S)-N-(7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (Проміжна сполука J, 49 мг, 0,07 ммоль, 1,0 екв.), з наступним додаванням EtN(iPr)₂ (38 мкл, 0,22 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили нас. водним розчином NH₄Cl (1 мл) та MeOH (2,5 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску, та залишок завантажували безпосередньо на силікагель. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (8 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (47 мг).

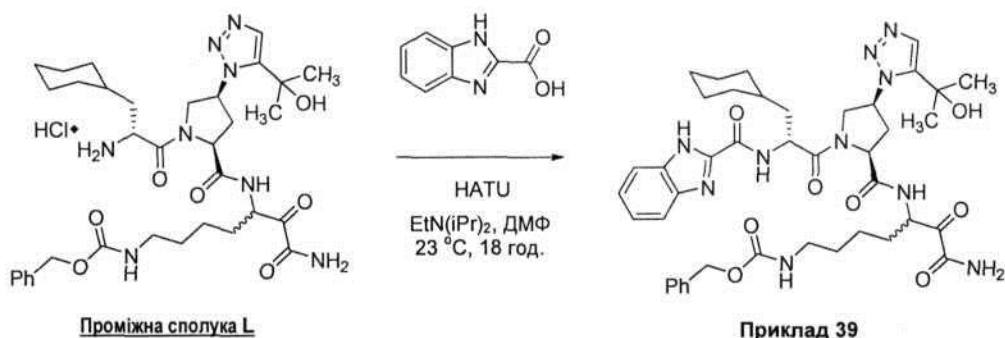
Стадія 2: Отримання N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)ізонікотинамід

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)ізонікотинамід (47 мг, 0,06 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2 мл) та ДМСО (1 мл). Розчин охолоджували до 0 °С на крижаній бані та обробляли періодинамом Десса-Мартіна (162 мг, 0,38 ммоль, 6 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 4 год. та давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили 10 % водним розчином Na₂S₂O₈ (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (C18, 4 г колонка), з елюванням від 90:10 до 30:70 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, давала названу сполуку (3 мг). МС (ESI+) 736 (M+1)⁺.

Приклади 37 та 38 отримували за способом, аналогічним до Прикладу 36, причому ізонікотинава кислота на стадії 1 була замінена на 4-(метилсульфоніл)бензойну кислоту (наприклад 37) або 4-(трифторацетил)бензойну кислоту (наприклад 38).

Приклад	Структура	ММ	МС (ESI+)
37	 <p>(2S, 4S)-N-(7-(3-пропаргілуреїдо)-1-аміно-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	811,96	812 (M+1) ⁺
38	 <p>(2S, 4S)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(проп-2-ін-1-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-(2,2,2-трифтор-1,1-дигідроксіетил)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід</p>	847,89	848 (M+1) ⁺

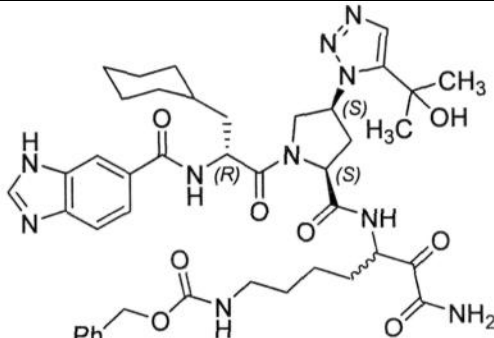
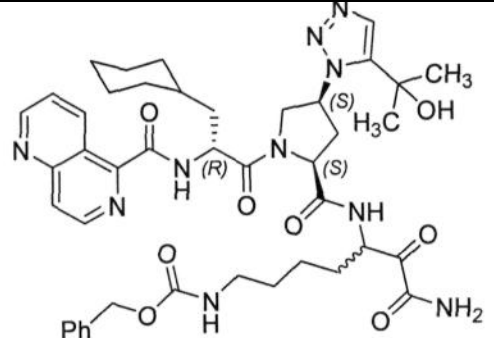
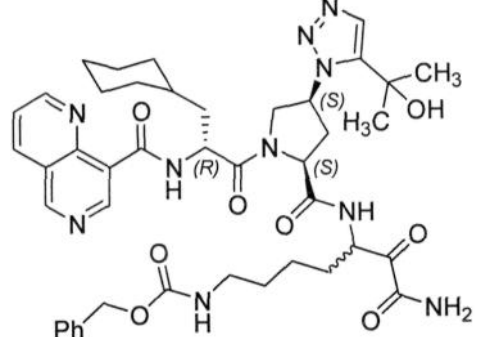
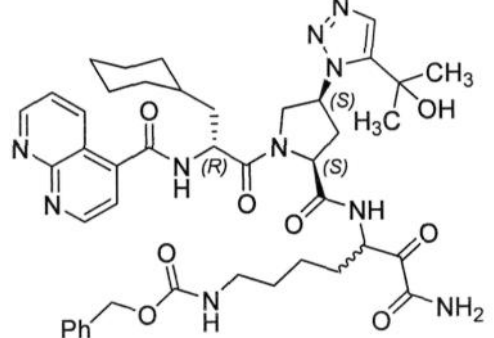
Приклад 39: Бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-2-карбоксамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат

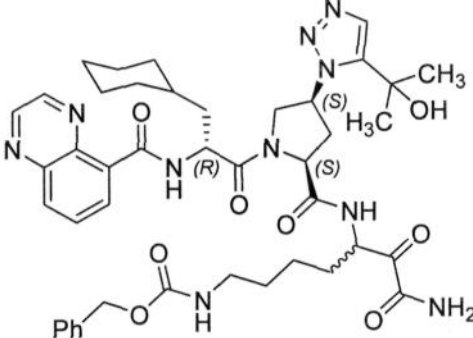
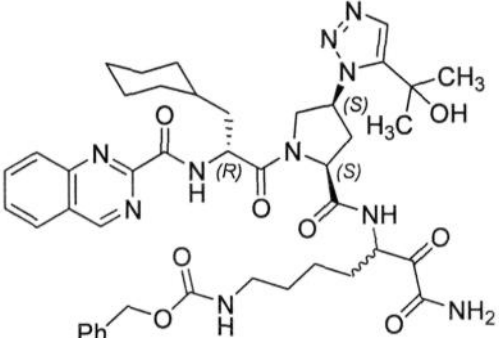
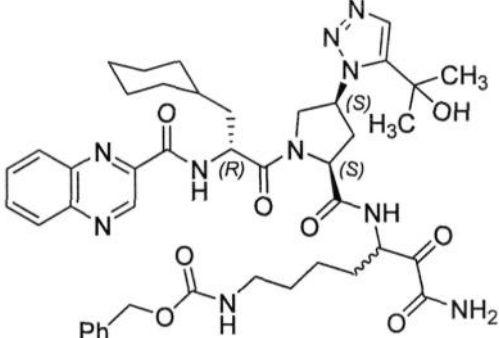
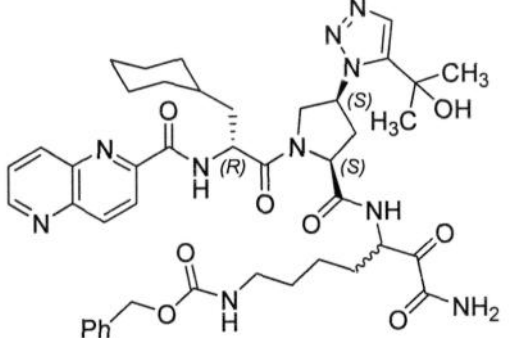


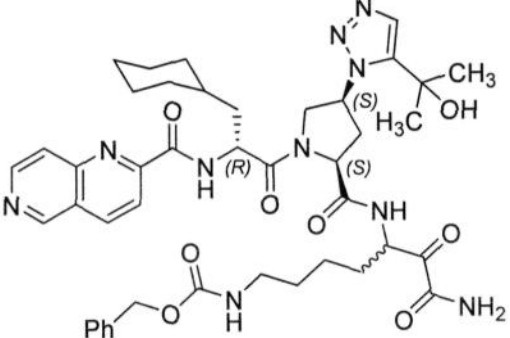
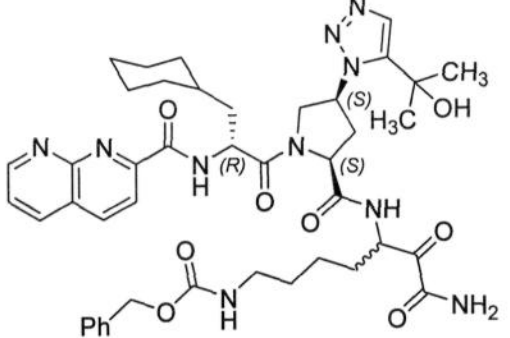
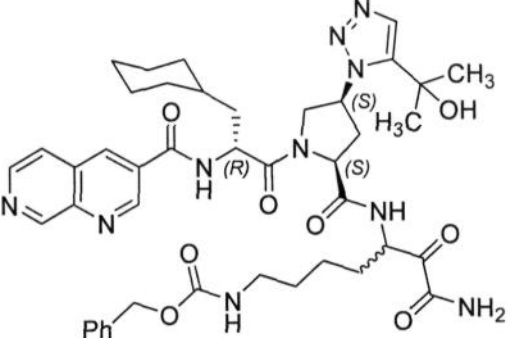
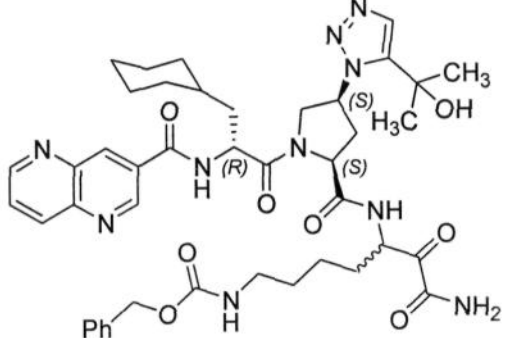
В 4 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, завантажували бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат (Проміжна сполука L, 20 мг, 0,028 ммоль, 1,0 екв.), 1H-бензо[d]імідазол-2-карбонову кислоту (10 мг, 0,062 ммоль, 2,2 екв.), HATU (12,7 мг, 0,033 ммоль, 1,2 екв.) та ДМФ (400 мкл). Розчин обробляли EtN(iPr)₂ (15 мкл, 0,083 ммоль, 3 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через 13 мм 0,45 мкм PTFE шприцевий фільтр, та збирали фільтрат. Очистка фільтрату з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (Waters XSelect CSH Prep C18, 5 мкм, 30 × 75 мм) з використанням від 60:40 до 35:65 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, протягом 10 хвилин давала названу сполуку. МС (ESI⁺) 826 (M+1)⁺

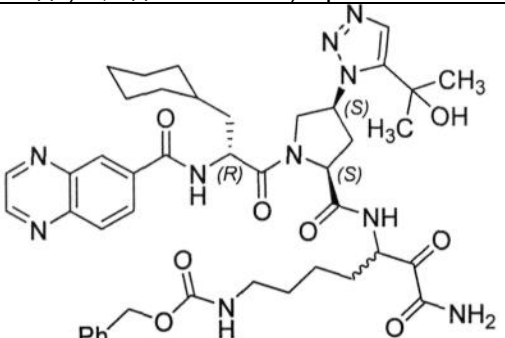
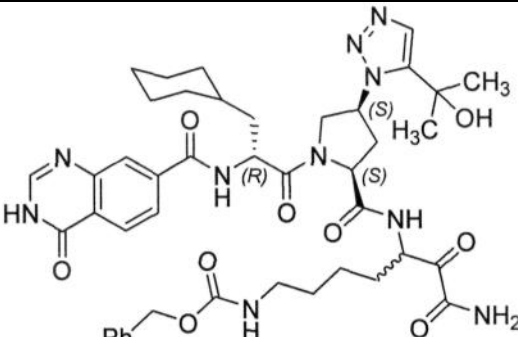
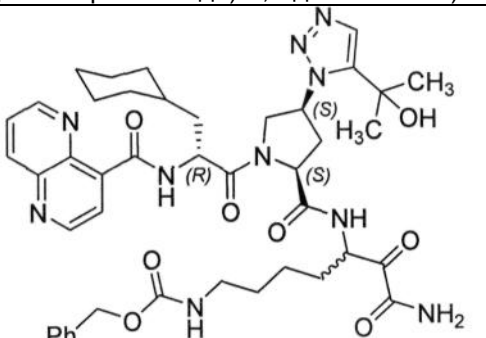
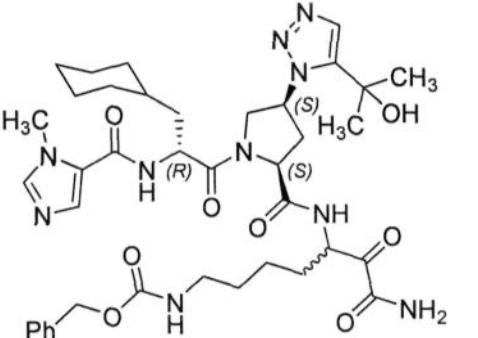
Приклад 40-111 отримували за способом, аналогічним до прикладу 39, із заміною 1H-бензо[d]імідазол-2-карбонової кислоти на відповідну прийнятну карбонову кислоту. В деяких випадках, очистку з оберненою фазою проводили з використанням колонки Phenomenex Gemini-NX C18 (5 мкм, 30 × 50 мм) або колонки Waters Xselect HSS PFP (5 мкм, 30 × 75 мм), та градієнт знаходився в межах діапазону від 80:20 до 30:70 H₂O:MeCN+0,1 %HCO₂H.

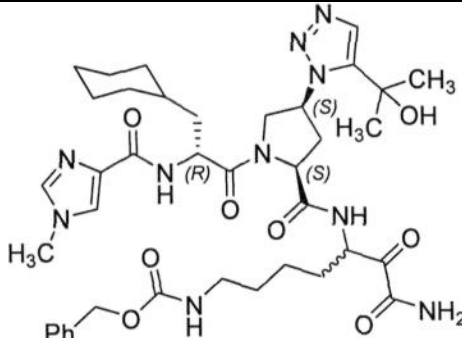
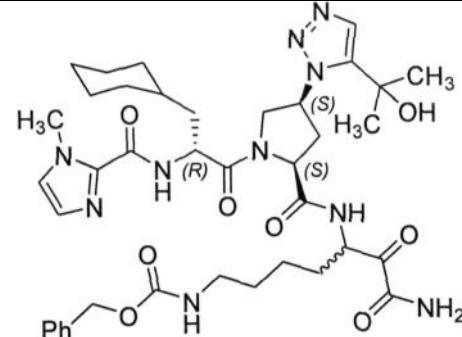
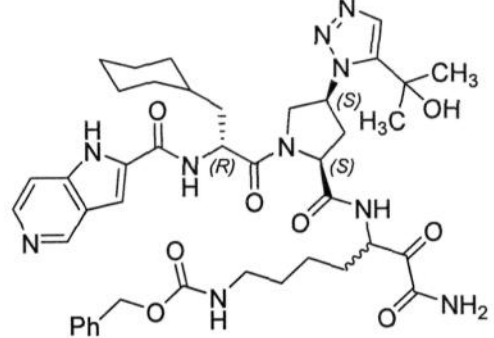
Приклад	Структура	ММ	МС (ESI ⁺)
40	<p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	865,02	865 (M+1) ⁺
41	<p>бензил (5-((2S, 4S)-1-(R)-2-(1H-бензо[d]імідазол-4-карбоксамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) ⁺

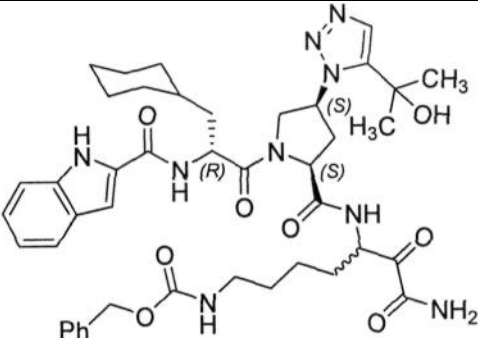
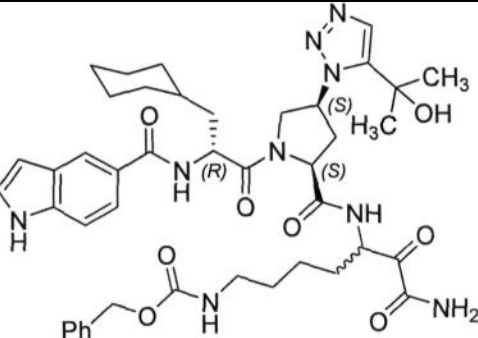
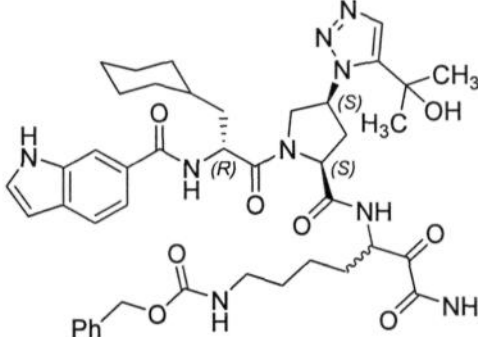
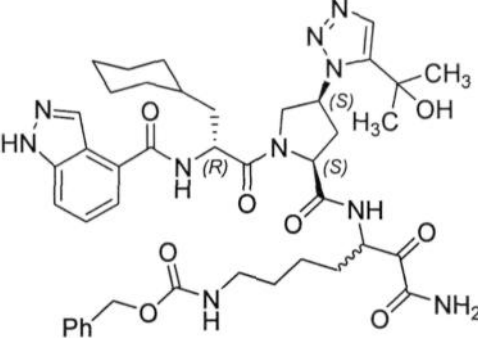
42	 <p>бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-1H-бензо[d]мідазол-6-карбоксамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]
43	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,6-нафтиридин-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	839 (M+1) [⊕]
44	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,6-нафтиридин-8-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	839 (M+1) [⊕]
45	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,8-нафтиридин-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-</p>	838,97	839 (M+1) [⊕]

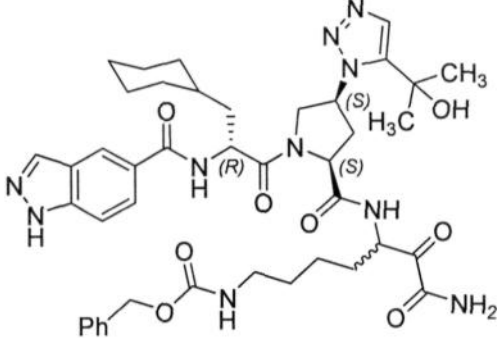
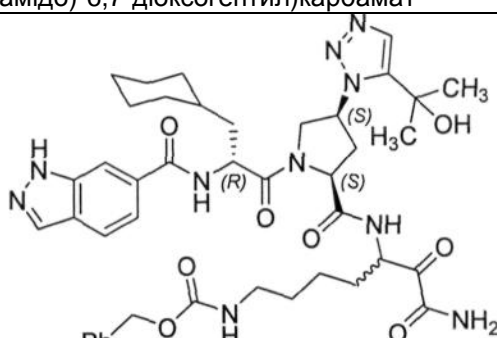
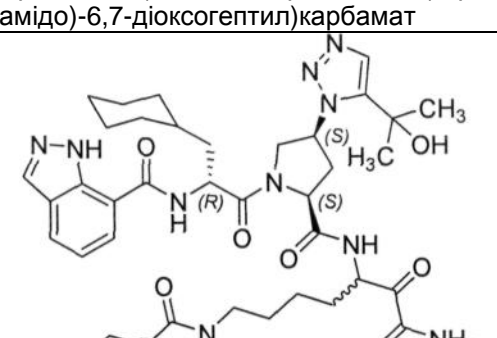
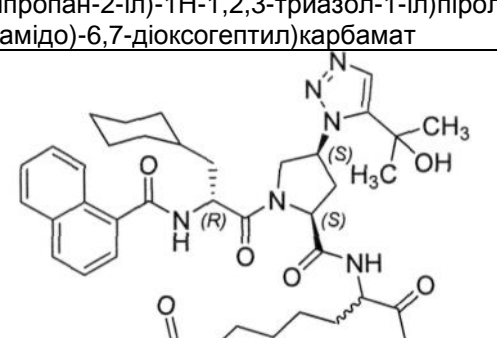
	карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
46	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хіноксалін-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
47	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хіназолін-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
48	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хіноксалін-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
49	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,5-нафтиридин-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]

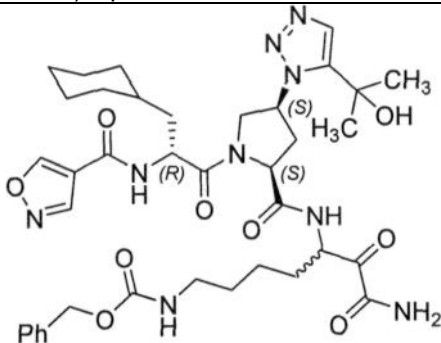
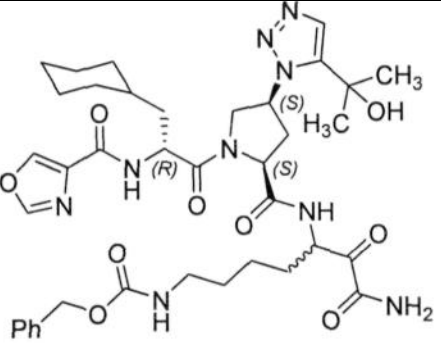
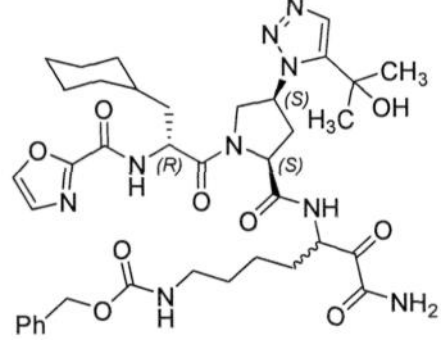
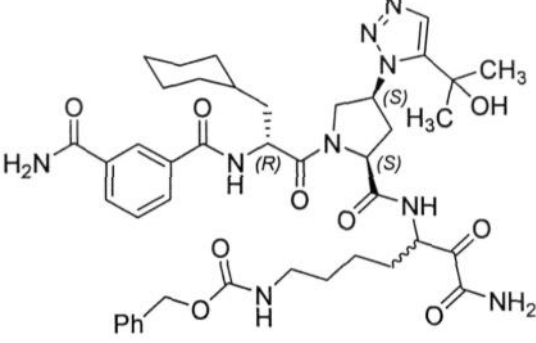
	гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
50	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,6-нафтиридин-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
51	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,8-нафтиридин-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
52	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,7-нафтиридин-3-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
53	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,5-</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]

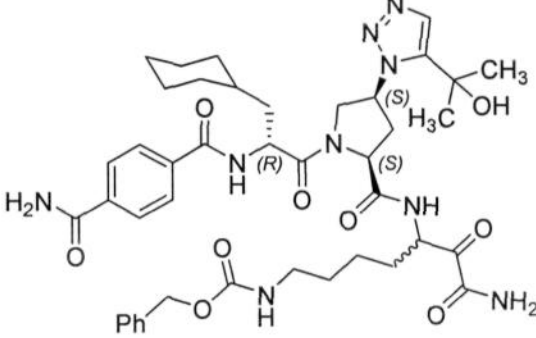
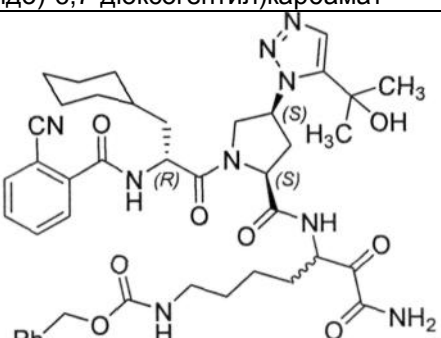
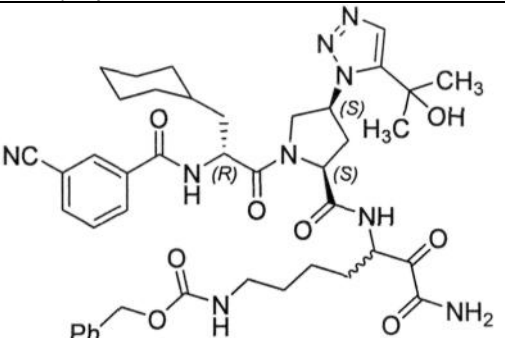
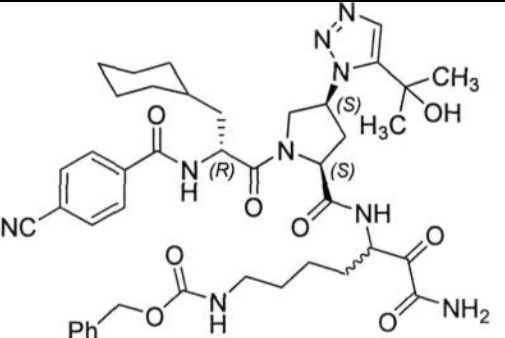
	нафтиридин-3-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
54	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хіноксалін-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
55	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-7-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	854,97	855 (M+1) [⊕]
56	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1,5-нафтиридин-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,97	840 (M+1) [⊕]
57		790,92	791 (M+1) [⊕]

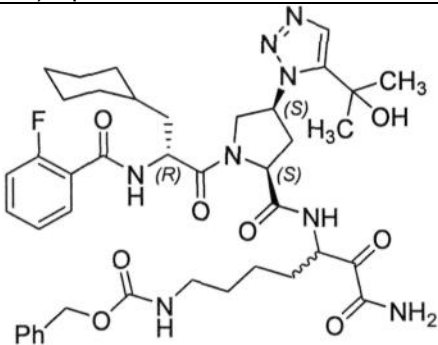
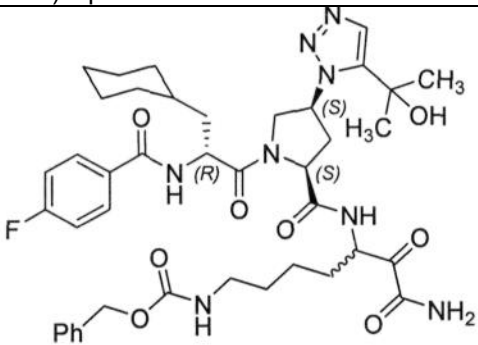
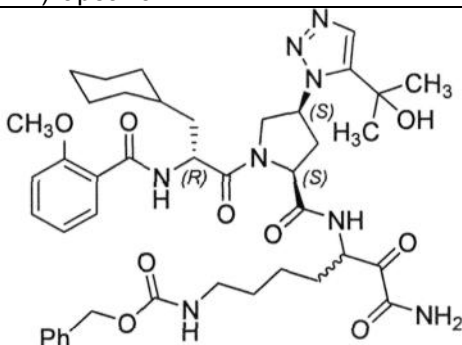
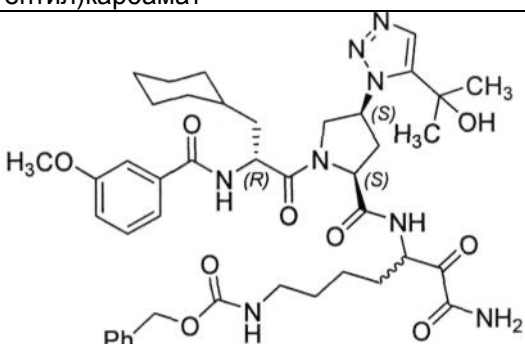
	бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1-метил-1H-імідазол-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
58	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1-метил-1H-імідазол-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	790,92	791 (M+1) [⊕]
59	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1-метил-1H-імідазол-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	790,92	791 (M+1) [⊕]
60	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-піроло[3,2-с]піридин-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]

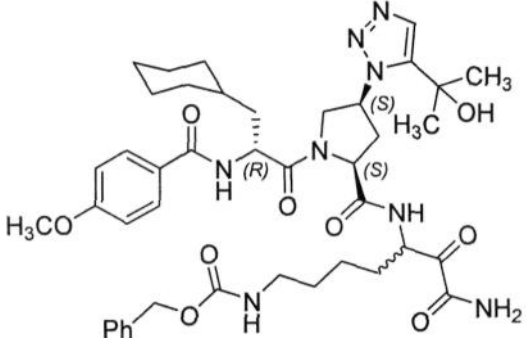
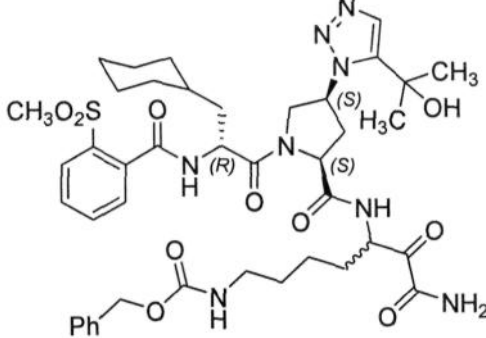
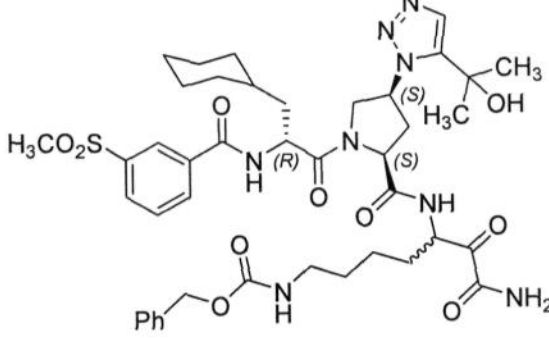
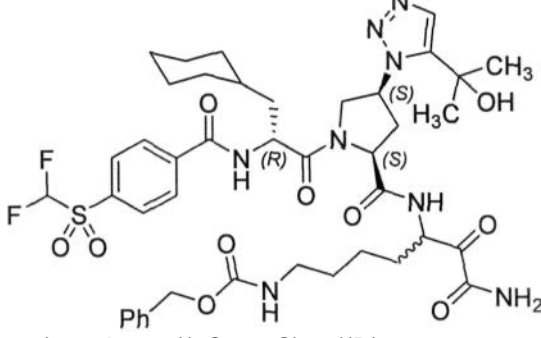
61	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-індол-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксептил)карбамат</p>	825,97	827 (M+1) [⊕]
62	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-індол-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксептил)карбамат</p>	825,97	827 (M+1) [⊕]
63	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-індол-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксептил)карбамат</p>	825,97	827 (M+1) [⊕]
64	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-індазол-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]

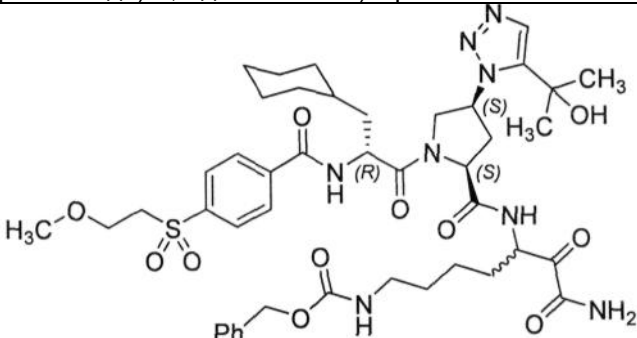
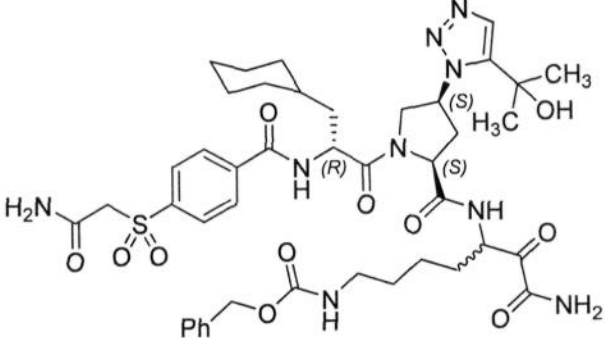
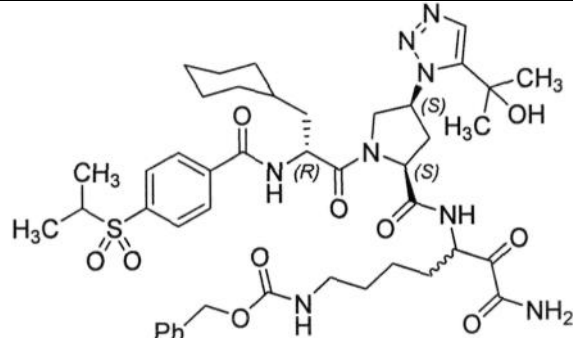
	карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
65	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-індазол-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пірол ідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]
66	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2- (1H-індазол-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]
67	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2- (1H-індазол-7-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) [⊕]
68	 <p>бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(1-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-7-аміно-</p>	836,99	837 (M+1) [⊕]

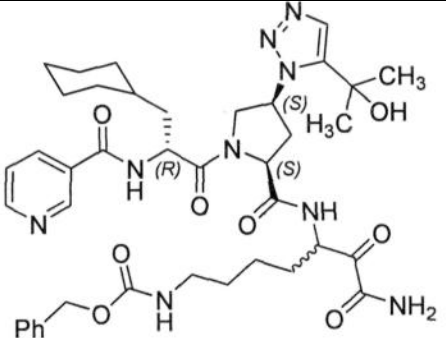
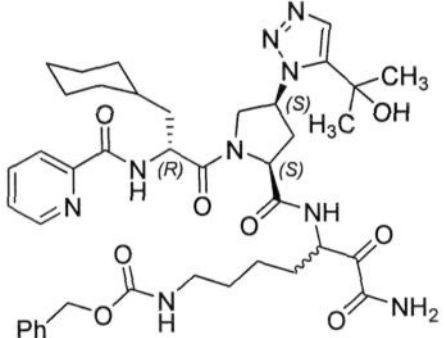
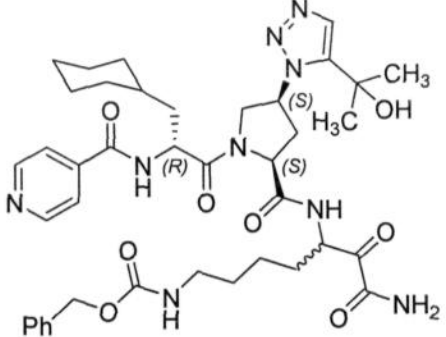
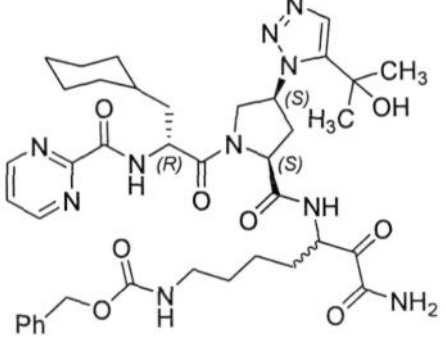
	6,7-діоксогептил)карбамат		
69	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізоксазоле-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	777,88	778 (M+1) [⊕]
70	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(оксазол-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	777,88	778 (M+1) [⊕]
71	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(оксазол-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	777,88	778 (M+1) [⊕]
72	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(3-карбамоїлбензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-</p>	829,96	830 (M+1) [⊕]

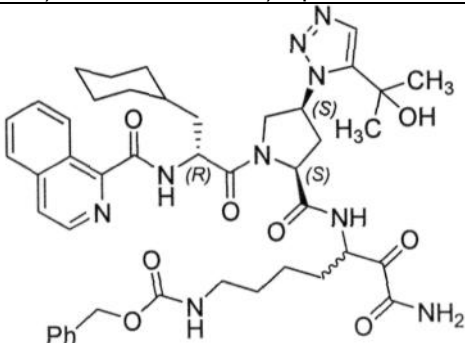
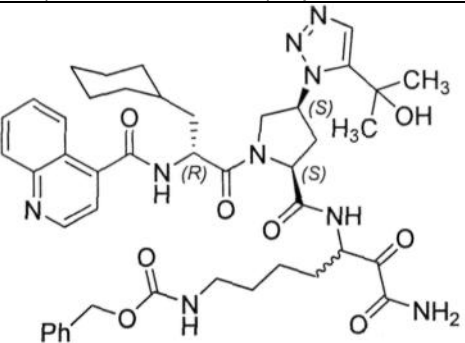
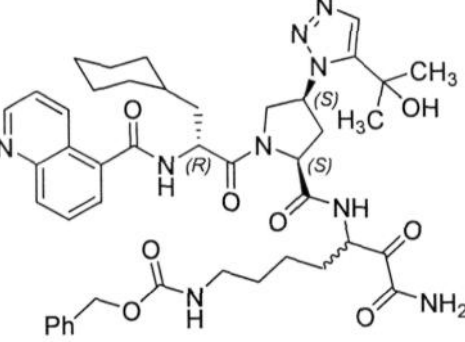
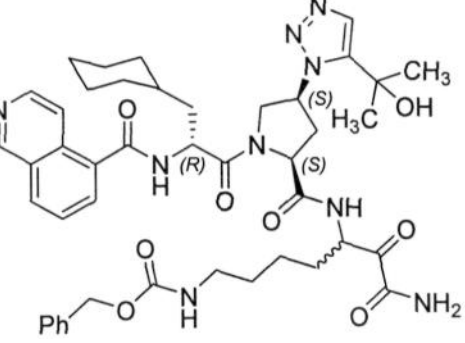
	гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)пірол ідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
73	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(4-карбамоїлбензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	829,96	830 (M+1) [⊕]
74	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-ціанобензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	811,94	812 (M+1) [⊕]
75	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(3-ціанобензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	811,94	812 (M+1) [⊕]
76	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(4-ціанобензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-</p>	811,94	812 (M+1) [⊕]

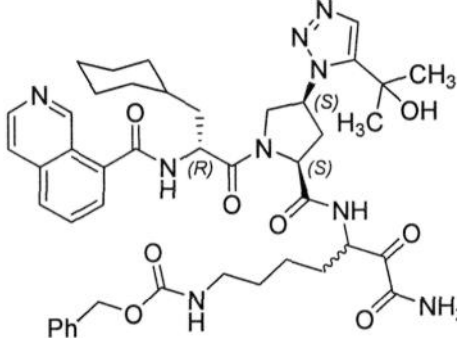
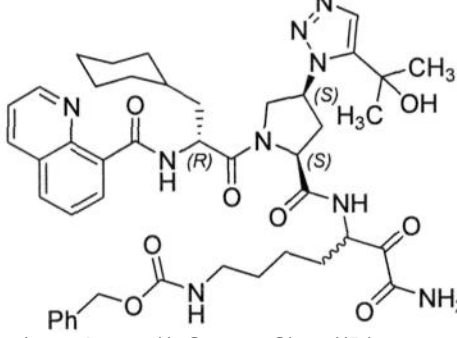
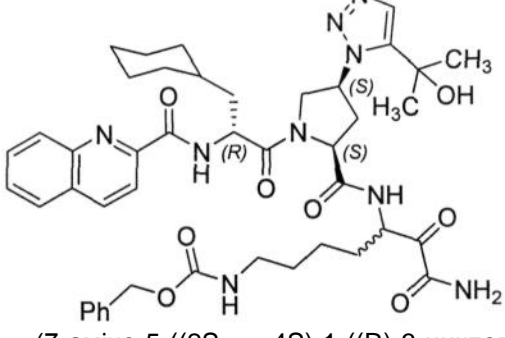
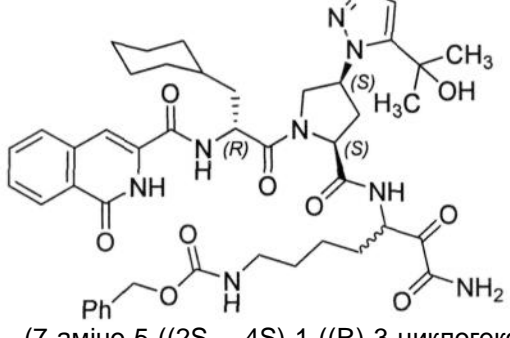
	1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
77	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(2-фторбензамідо)пропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	804,92	805 (M+1) [⊕]
78	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-фторбензамідо)пропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	804,92	805 (M+1) [⊕]
79	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(2-метоксибензамідо)пропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	816,96	817 (M+1) [⊕]
80	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(3-метоксибензамідо)пропанойл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-</p>	816,96	817 (M+1) [⊕]

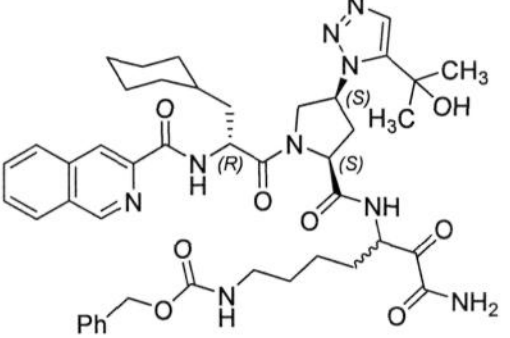
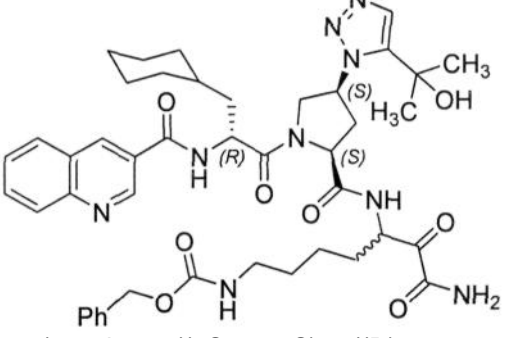
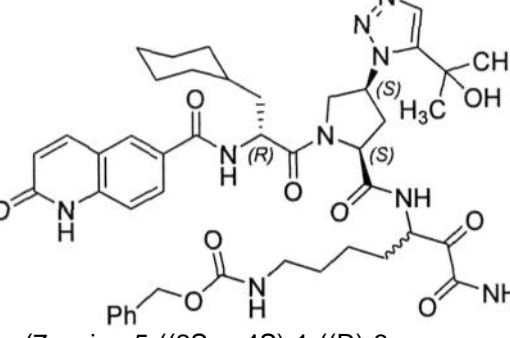
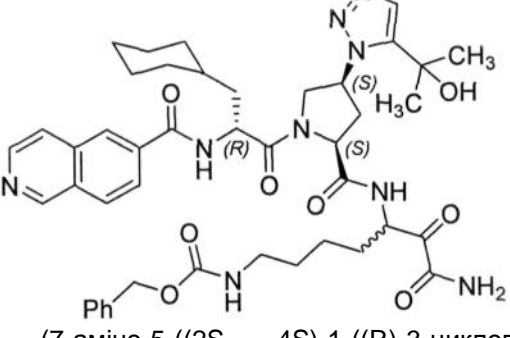
	іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
81	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-метоксибензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	816,96	817 (M+1) [⊕]
82	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(2-((метилперокси)тіо)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	865,02	865 (M+1) [⊕]
83	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(3-((метилперокси)тіо)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	865,02	865 (M+1) [⊕]
84	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-</p>	901,00	901 (M+1) [⊕]

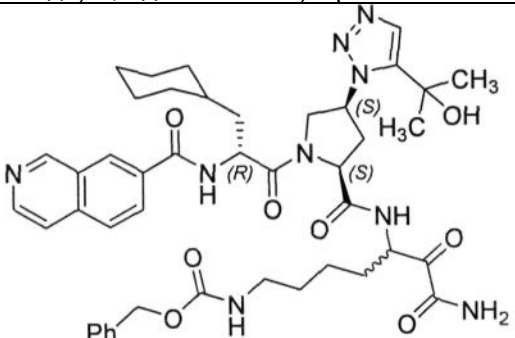
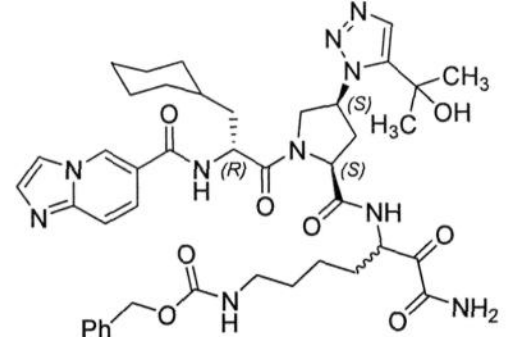
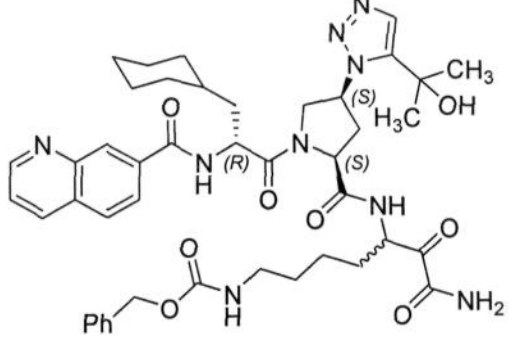
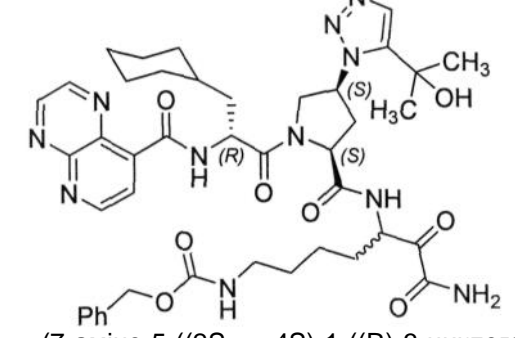
	((дифторметил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
85	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((2-метоксіетил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	909,07	909 (M+1) [⊕]
86	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(4-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)бензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	908,04	908 (M+1) [⊕]
87	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-(ізопропілсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	893,07	893 (M+1) [⊕]

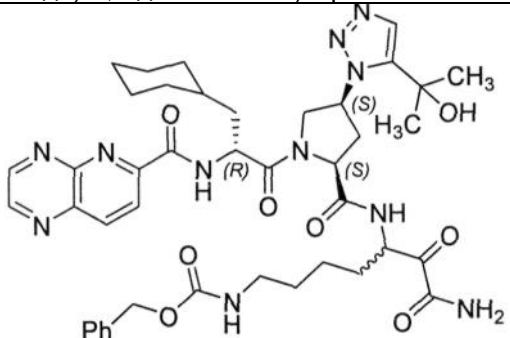
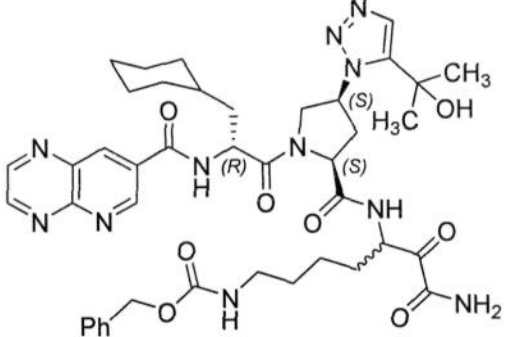
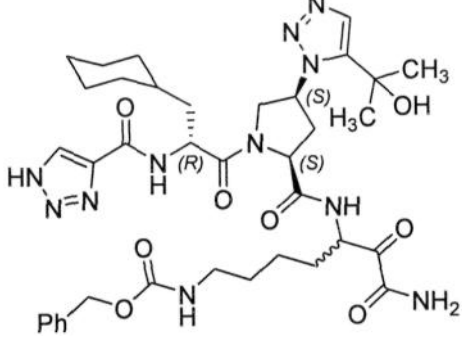
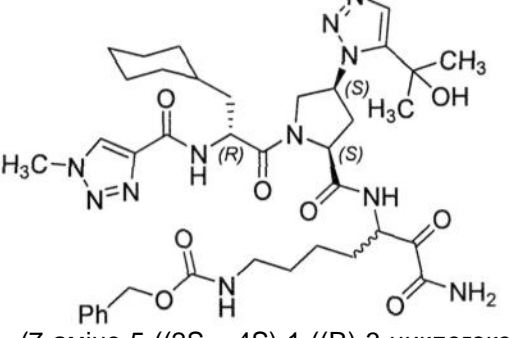
88	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(нікотинамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	787,92	788 (M+1) [⊕]
89	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(піколінамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	787,92	788 (M+1) [⊕]
90	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізонікотинамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	787,92	788 (M+1) [⊕]
91	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(піримідин-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-</p>	788,91	789 (M+1) [⊕]

	карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
92	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізохінолін-1-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
93	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
94	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
95	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізохінолін-5-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]

	гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
96	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізохінолін-8-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
97	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-8-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
98	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-2-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
99	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-3-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	853,98	854 (M+1) [⊕]

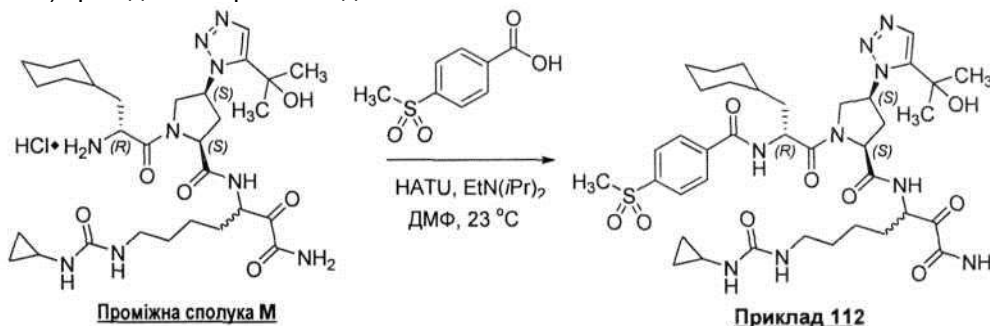
	(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
100	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізохінолін-3-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
101	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-3-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]
102	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(2-оксо-1,2-дигідрохінолін-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	853,98	854 (M+1) [⊕]
103	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-</p>	837,98	838 (M+1) [⊕]

	(ізохінолін-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
104	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(ізохінолін-7-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) ⁺
105	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(імідазол[1,2-а]піридин-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	826,96	827 (M+1) ⁺
106	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(хінолін-7-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	837,98	838 (M+1) ⁺
107	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-</p>	839,96	840 (M+1) ⁺

	(піридо[2,3-b]піразин-8-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
108	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(піридо[2,3-b]піразин-6-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1 H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	839,96	840 (M+1) [⊕]
109	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(піридо[2,3-b]піразин-7-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	839,96	840 (M+1) [⊕]
110	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	777,88	778 (M+1) [⊕]
111	 <p>бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-3-циклогексил-2-(1-</p>	791,91	792 (M+1) [⊕]

	метил-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат		
--	---	--	--

Приклад 112: (2S, 4S)-N-(1-Аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід

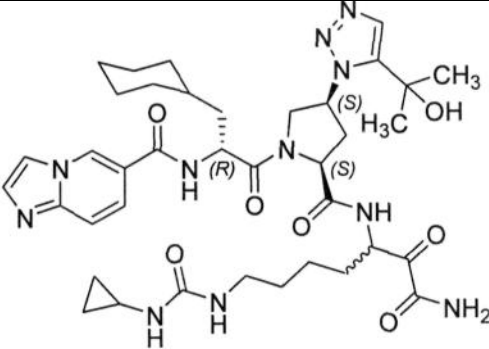
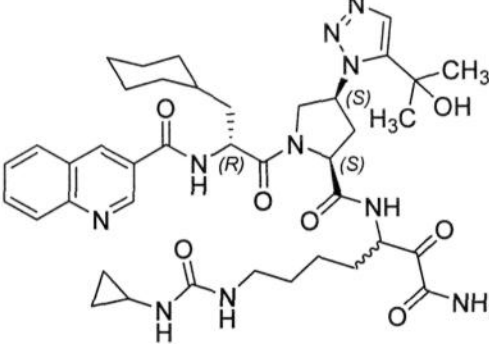
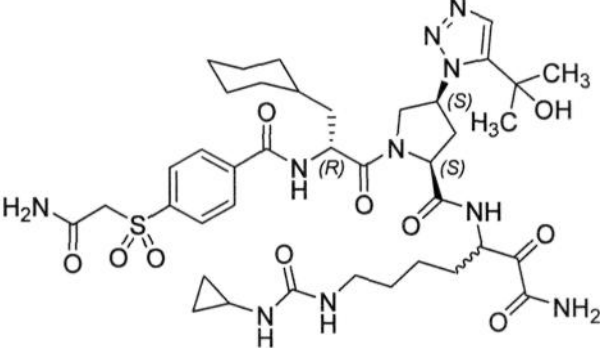
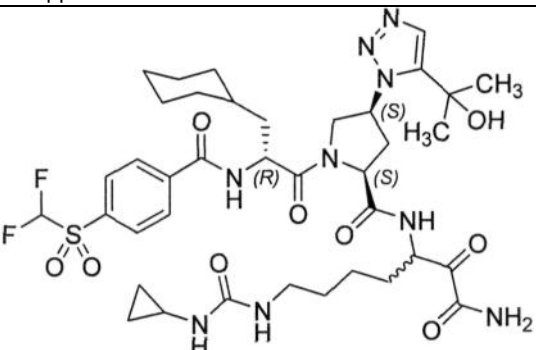


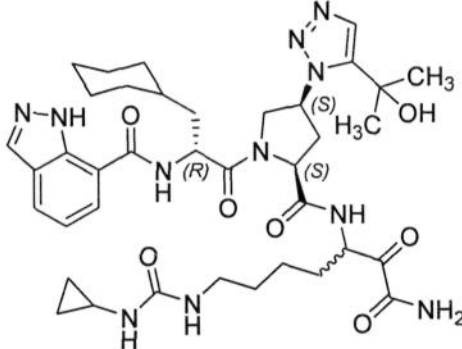
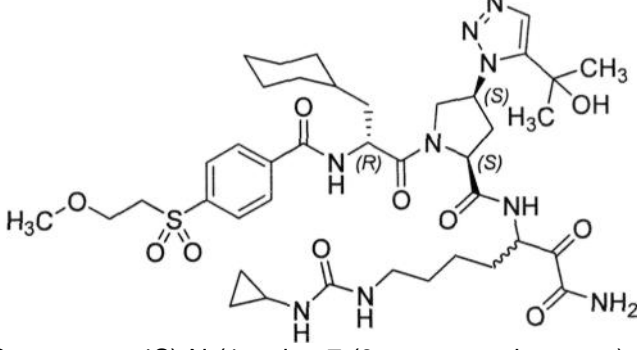
В круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері азоту додавали розчин (2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду гідрохлориду (Проміжна сполука М, 100 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.), 4-(метилсульфоніл)бензойна кислота (30 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.), HATU (68 мг, 0,18 ммоль, 1,2 екв.) та ДМФ (1,0 мл). Розчин обробляли додаванням по краплям EtN(iPr)₂ (105 мкл, 0,6 ммоль, 4,0 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (5 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл), та об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску та завантажували безпосередньо у 5 г C18 картридж. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (15 г C18 колонка + 5 г C18 попередній картридж), з елюванням від 100:0 до 60:40 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, давала названу сполуку (24 мг).

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц): 5,82-7,85 (4H, м), 7,48-7,45 (1H, м), 5,85-5,76 (1H, м), 5,11-5,03 (1H, м), 4,67-4,38 (1H, м), 4,20-4,05 (2H, м), 3,11 (3H, с), 3,15-2,86 (4H, м), 2,24-2,18 (1H, м), 1,98-0,34 (30H, м) м.ч.. МС (ESI⁺) 814 (M+1)⁺

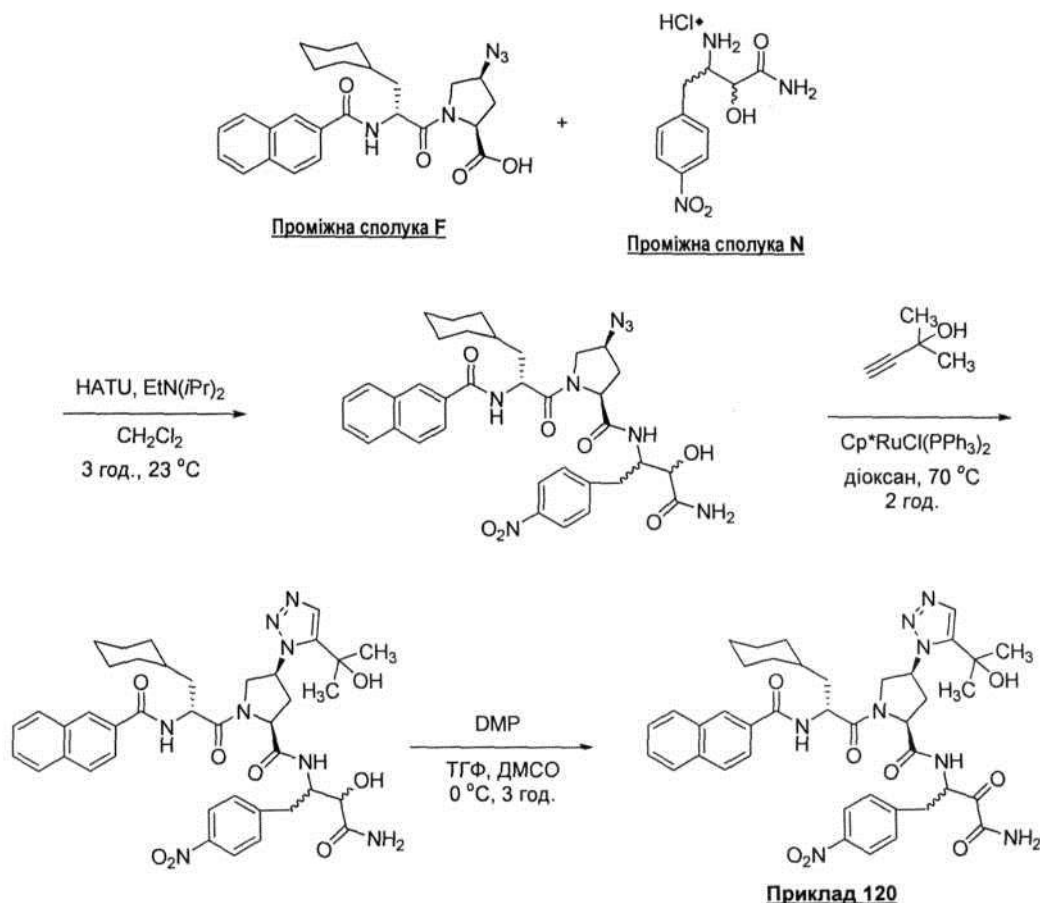
Приклад 113-119 отримували за способом, аналогічним до прикладу 112, із заміною 4-(метилсульфоніл)бензойної кислоти в процедурі, зазначеній вище, на відповідні комерційно доступні похідні карбонової кислоти.

Приклад	Структура	ММ	МС (ESI ⁺)
113	<p>(2S, 4S)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-2-(4-ціанобензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	760,90	761 (M+1) ⁺

114	 <p>N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)імідазол[1,2-a]піридин-6-карбоксамід</p>	775,91	116 (M+1) [⊕]
115	 <p>N(2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)хінолін-3-карбоксамід</p>	786,94	787 (M+1) [⊕]
116	 <p>(2S, 4S)-1-((R)-2-(4-((2-аміно-2-оксоетил)сульфоніл)бензамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	857,00	857 (M+1) [⊕]
117		849,95	850 (M+1) [⊕]

	(2S, 4S)-N-(аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((диформетил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід		
118	 <p>N-((2R)-1-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-циклогексил-1-оксопропан-2-іл)-1H-індазол-7-карбоксамід</p>	775,91	776 (M+1) [⊕]
119	 <p>(2S, 4S)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((2-метоксіетил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід</p>	858,03	858 (M+1) [⊕]

Приклад 120: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-нітрофеніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)-4-азидопіролідін-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-азидопіролідін-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука F, 254 мг, 0,55 ммоль, 1,1 екв.), CH₂Cl₂ (2 мл), та HATU (228 мг, 0,60 ммоль, 1,2 екв.). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, потім додавали до суспензії 3-аміно-2-гідрокси-4-(4-нітрофеніл)бутанаміду гідрохлориду (Проміжна сполука N, 138 мг, 0,50 ммоль, 1,0 екв.), EtN(iPr)₂ (263 мкл, 1,5 ммоль, 3 екв.) та CH₂Cl₂ (2 мл). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год. Реакційну суміш гасили водою (20 мл), виливали в 125 мл ділільну лійку, та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 10 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0 до 0:100 Гексани:EtOAc+20 % MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (180 мг).

Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)-4-азидопіролідін-2-карбоксамід (180 мг, 0,26 ммоль, 1,0 екв.), Cp*RuCl(PPh₃)₂ (20 мг, 0,026 ммоль, 0,1 екв.), 2-метилбут-3-ін-2-ол (84 мг, 1,0 ммоль, 4 екв.) та 1,4-діоксан (4 мл). Розчин барботували рівномірним потоком азоту протягом 10 хвилин, потім нагрівали на олійній бані при 70 °C протягом 2 год. Суміш концентрували при зниженому тиску, щоб видалити основний об'єм діоксану, та отриману в результаті олію завантажували безпосередньо на силікагель та чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (25 г), з елюванням від 98:2 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом. Названу сполуку отримували у вигляді коричневої олії (110 мг).

Стадія 3: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-нітрофеніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксобутан-2-іл)-4-

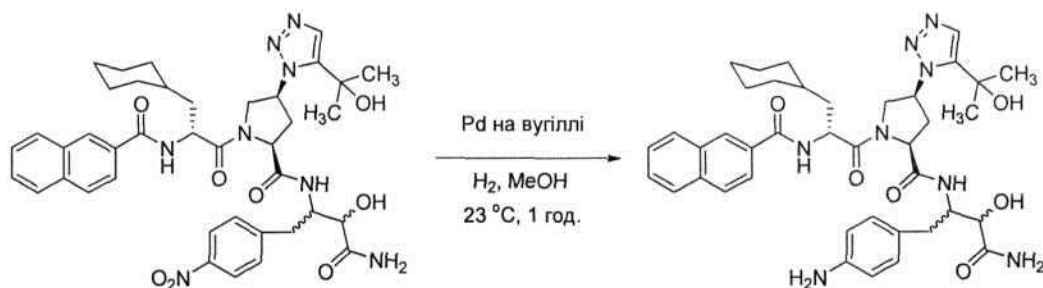
(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (110 мг, 0,14 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (10 мл) та ДМСО (1 мл). Розчин охолоджували до 0 °С на крижаній бані, та обробляли періодинамом Десса-Мартіна (182 мг, 0,42 ммоль, 3,0 екв.), та перемішували при 0 °С протягом 3 год. Реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 мл) та перемішували при

5

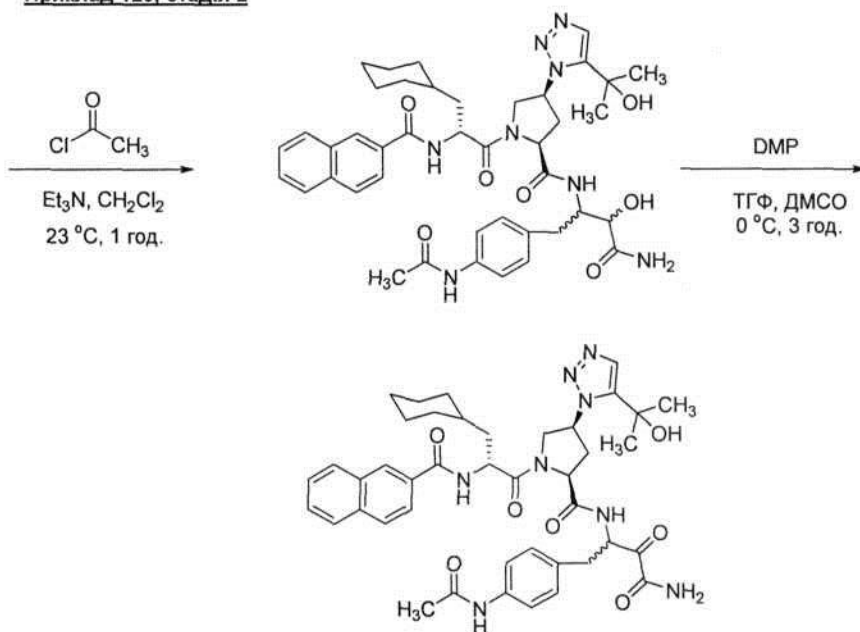
кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою (5 мл) та екстрагували EtOAc (25 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (10 г), з елююванням від 100:0 до 75:25 EtOAc:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку у вигляді майже білої піни (91 мг). $\text{MS}(\text{ESI}^+)$ 767(M+1)⁺

10

Приклад 121: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3,4-діоксбутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід



Приклад 120, стадія 2



Приклад 121

Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-амінофеніл)-3-гідрокси-4-оксбутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

15

В 100 мл колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3-гідрокси-1-(4-нітрофеніл)-4-оксбутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамід (Приклад 120, Стадія 2, 120 мг, 0,16 ммоль, 1,0 екв.) та MeOH (10 мл). Колбу продували азоту протягом 10 хвилин, після чого в колбу додавали 10 мас. % паладій на вугіллі (30 мг), та продування N_2 продовжували протягом 10 хвилин. Вхід N_2 замінювали на балонний H_2 , який барботували через розчин з інтенсивним перемішуванням протягом 1 год. Суспензію фільтрували через шар целіту на синтерированій пластиковій лійці та, фільтрат концентрували при зниженому тиску, отримуючи

20

25

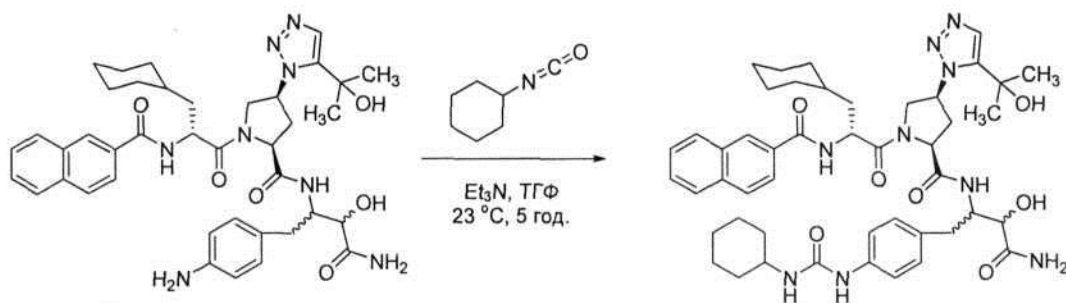
білу тверду речовину (60 мг).
Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3-гідрокси-4-оксбутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-амінофеніл)-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід (15 мг, 0,019 ммоль, 1,0 екв.), та CH_2Cl_2 (2 мл). До реакційної суміші додавали Et_3N (19 мкл, 0,14 ммоль, 7 екв.), з наступним додаванням ацетилхлориду (1,5 мг, 0,019 ммоль, 1,0 екв.). Розчин перемішували протягом 1 год. при кімнатній температурі та концентрували при зниженому тиску, отримуючи жовту олію, яку використовували безпосередньо на наступній стадії без очистки.

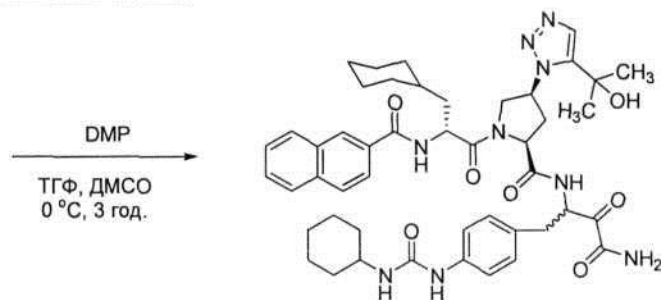
Стадія 3: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 4 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід (10 мг, 0,013 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2 мл) та ДМСО (0,4 мл). Розчин охолоджували до 0°C на крижаній бані, та додавали періодидан Десса-Мартіна (30 мг, 0,07 ммоль, 6 екв.), та суміш перемішували при 0°C протягом 3 год., контролювали за РХ-МС. Через 3 год. при 0°C , реакцію гасили 10 % водним розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (5 мл) та екстрагували EtOAc (2×5 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (12 г, C_{18} колонка), з елюванням від 90:10 до 20:80 $\text{H}_2\text{O}:\text{MeCN}+0,1\% \text{HCO}_2\text{H}$, як градієнтом, давала бажану сполуку (3 мг). МС (ESI^+) 780 ($\text{M}+1$)⁺.

Приклад 122: (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-Нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід



Приклад 121, стадія 1



Приклад 122

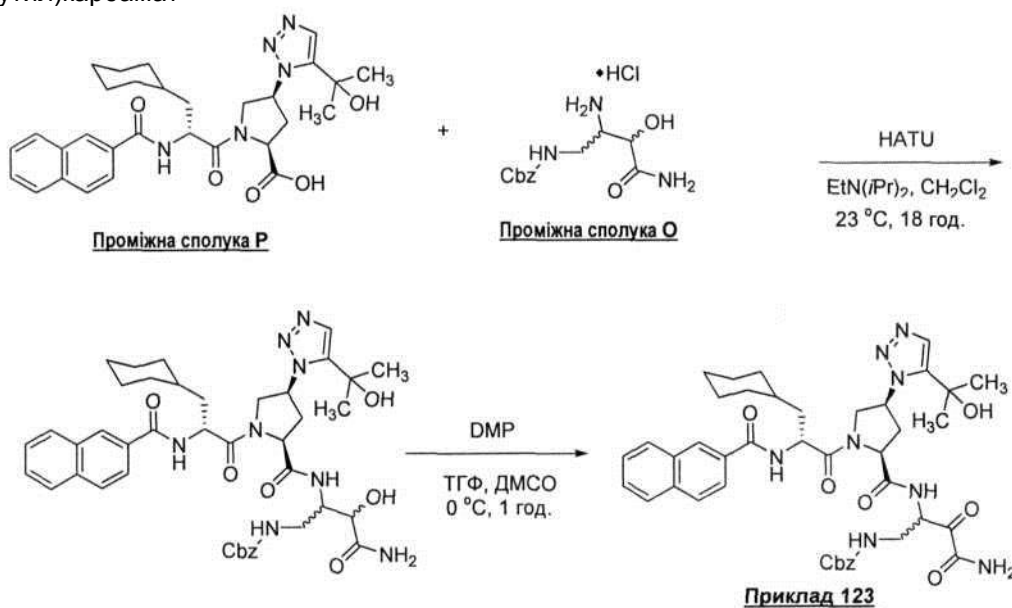
Стадія 1: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду

В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-амінофеніл)-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксамід (Приклад 121, Стадія 1, 10 мг, 0,014 ммоль, 1,0 екв.), Et_3N (29 мкл, 0,21 ммоль, 15 екв.) та ТГФ (2 мл). Розчин охолоджували до 0°C на крижаній бані, та додавали ізоціанатоциклогексан (30 мг, 0,24 ммоль, 17 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год. Реакцію гасили водою (5 мл), та виливали в 50 мл ділільну ліжку, та екстрагували EtOAc (20 мл). Органічний шар промивали водою (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отриманий в результаті продукт використовували безпосередньо на наступній стадії без додаткової очистки.

Стадія 2: Отримання (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3,4-діоксбутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду

В 4 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3-гідрокси-4-оксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду (10 мг, 0,012 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (2 мл) та ДМСО (0,4 мл). Розчин охолоджували до 0 °C на крижаній бані, та додавали перйодинан Десса-Мартіна (30 мг, 0,07 ммоль, 6 екв.), та суміш перемішували при 0 °C протягом 3 год., контролювали за РХ-МС. Через 3 год. при 0 °C, реакцію гасили 10 % водним розчином $Na_2S_2O_8$ (5 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 5 мл). Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (12 г, C18 колонка), з елюванням від 90:10 до 20:80 $H_2O:MeCN$ +0,1 % HCO_2H , як градієнтом, давала бажану сполуку (3 мг). МС (ESI+) 862 (M+1)⁺

Приклад 123: Бензил (2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3,4-діоксобутил)карбамат



Стадія 1: Отримання бензил (2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3-гідрокси-4-оксобутил)карбамату

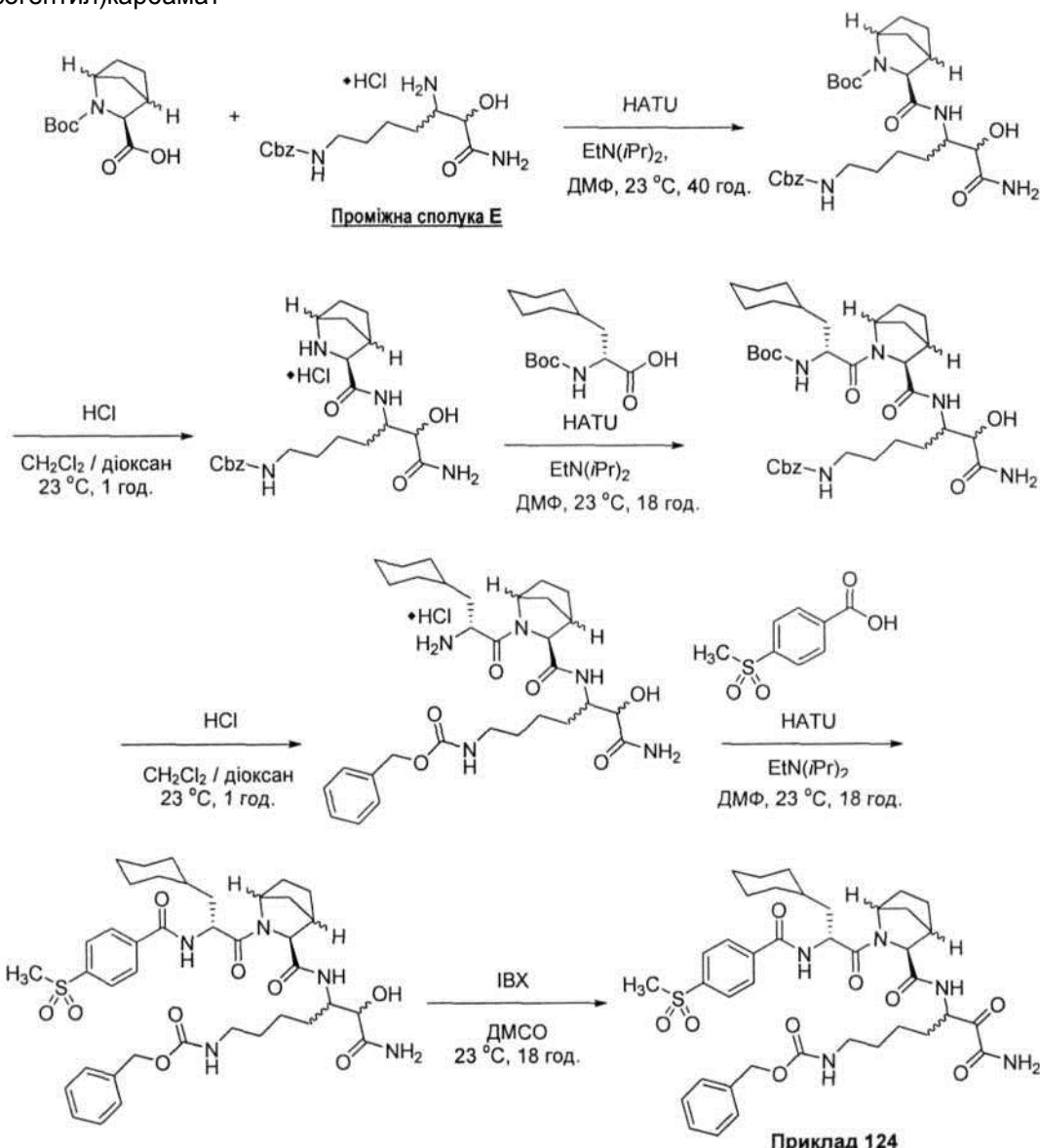
В 20 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбонову кислоту (Проміжна сполука Р, 85 мг, 0,15 ммоль, 1,0 екв.), HATU (75 мг, 0,20 ммоль, 1,3 екв.), EtN(iPr)₂ (157 мкл, 0,90 ммоль, 6 екв.) та CH_2Cl_2 (2 мл). Розчин обробляли бензил (2,4-діаміно-3-гідрокси-4-оксобутил)карбамату гідрохлоридом (Проміжна сполука О, 100 мг, 0,33 ммоль, 2 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску та завантажували безпосередньо на силікагель (5 г). Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 70:30 $CH_2Cl_2:iPrOH$, як градієнтом, давала бажану сполуку (10 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3,4-діоксобутил)карбамату

В 4 мл ємність, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил (2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3-гідрокси-4-оксобутил)карбамат (5 мг, 0,006 ммоль, 1,0 екв.) в ТГФ (2 мл) та ДМСО (0,4 мл), охолоджували до 0 °C на крижаній бані. Розчин обробляли перйодинаном Десса-Мартіна (16 мг, 0,036 ммоль, 6 екв.) та перемішували при 0 °C протягом 1 год., на цій стадії РХ-МС аналіз показав повне перетворення вихідної речовини. Реакцію гасили 10 % водним розчином $Na_2S_2O_3$ (2 мл) та екстрагували EtOAc (6 мл). Органічний

шар концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (12 г, C18 колонка), з елюванням від 90:10 до 10:90 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, давала названу сполуку (2 мг). МС (ESI⁺) 795 (M+1)⁺.

Приклад 124: Бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамат



Стадія 1: Отримання трет-бутил (3S)-3-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали (3S)-2-(трет-бутоксикарбоніл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбонову кислоту (420 мг, 1,7 ммоль, 1,0 екв.), HATU (722 мг, 1,92 ммоль, 1,1 екв.), EtN(iPr)₂ (591 мкл, 6,8 ммоль, 4 екв.) та ДМФ (3 мл). Суміш перемішували при 0 °C на крижаній бані протягом 10 хвилин, на цій стадії додавали бензил (5,7-діаміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (Проміжна сполука E, 661 мг, 1,92 ммоль, 1,1 екв.) в ДМФ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 год. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 70:30 CH₂Cl₂:iPrOH, як градієнтом, давала названу сполуку (470 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (7-аміно-5-((3S)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду

До суміші з трет-бутил (3S)-3-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилату (470 мг, 0,88 ммоль, 1,0 екв.) в CH_2Cl_2 (3 мл) обробляли 4 М HCl в діоксані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та потім концентрували при зниженому тиску, та використовували безпосередньо в наступній реакції без очистки.

Стадія 3: Отримання бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали (3S)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропанову кислоту (239 мг, 0,88 ммоль, 1,0 екв.), HATU (334 мг, 0,88 ммоль, 1,0 екв.), DMF (2 мл) та $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (307 мкл, 3,5 ммоль, 4 екв.). Суміш перемішували при 0 °C на крижаній бані протягом 10 хвилин, на цій стадії додавали бензил (7-аміно-5-((3S)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (380 мг, 0,88 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0:0 до 70:15:15 Гексани: CH_2Cl_2 : iPrOH , як градієнтом, давала названу сполуку (380 мг).

Стадія 4: Отримання бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду

Суміш з бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-циклогексилпропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в CH_2Cl_2 (3 мл) додавали 4 М HCl в діоксані (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год., та потім концентрували при зниженому тиску, та використовували безпосередньо в наступній реакції без очистки.

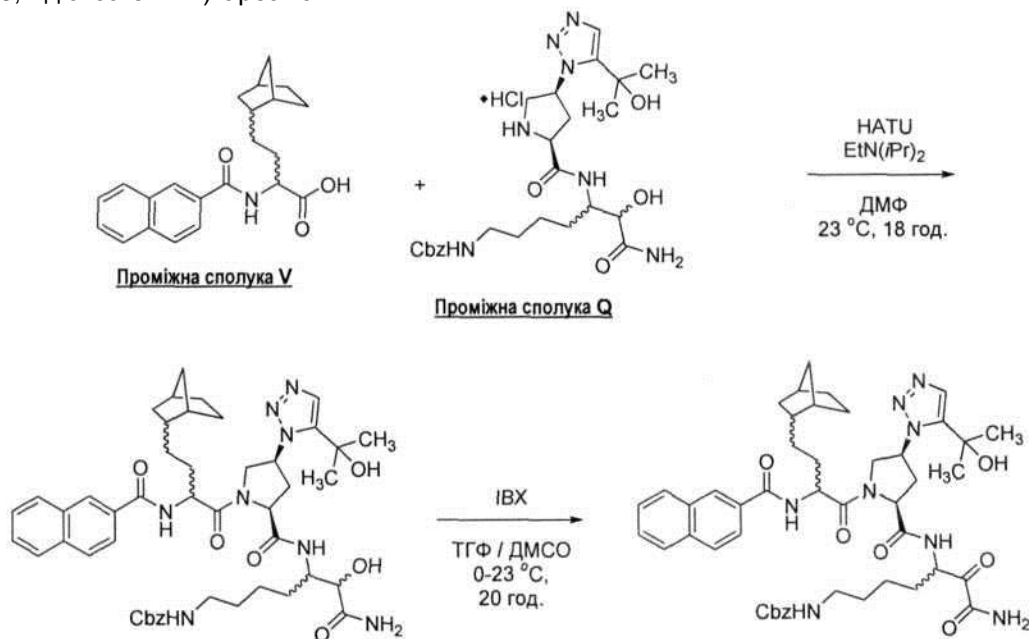
Стадія 5: Отримання бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали 4-(метансульфоніл)бензойну кислоту (46 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.), HATU (89 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.), $\text{EtN}(\text{iPr})_2$ (161 мкл, 0,92 ммоль, 4 екв.) та DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, на цій стадії додавали розчин бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-2-аміно-3-циклогексилпропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату гідрохлориду (140 мг, 0,23 ммоль, 1,0 екв.) в DMF (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл). Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0:0 до 70:15:15 Гексани: CH_2Cl_2 : iPrOH , як градієнтом, давала названу сполуку (90 мг).

Стадія 6: Отримання бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату

В 20 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N_2 додавали бензил (7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (45 мг, 0,059 ммоль, 1,0 екв.) та DMCO (2 мл). Розчин обробляли 45 мас. % IBX (73 мг, 0,117 ммоль, 2 екв.), та суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакцію гасили 10 % водним $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (10 мл) та екстрагували EtOAc (2 × 20 мл) з використанням ділільної лійки. Об'єднані органічні шари промивали насиченим сольовим розчином (5 мл), сушили над MgSO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Реакційну суміш чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (12 г), з елюванням від 100:0 до 40:40:20 CH_2Cl_2 : iPrOH :Гексани, як градієнтом. Сполуку додатково чистили з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (16 г, C_{18} колонка), з елюванням від 100:0:0 до 20:40:40 H_2O : MeCN : MeOH +0,1 % HCO_2H , як градієнтом, отримуючи названу сполуку (9 мг). $\text{MS} (\text{ESI}^+) 766 (\text{M}+1)^{\oplus}$.

Приклад 125: Бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат



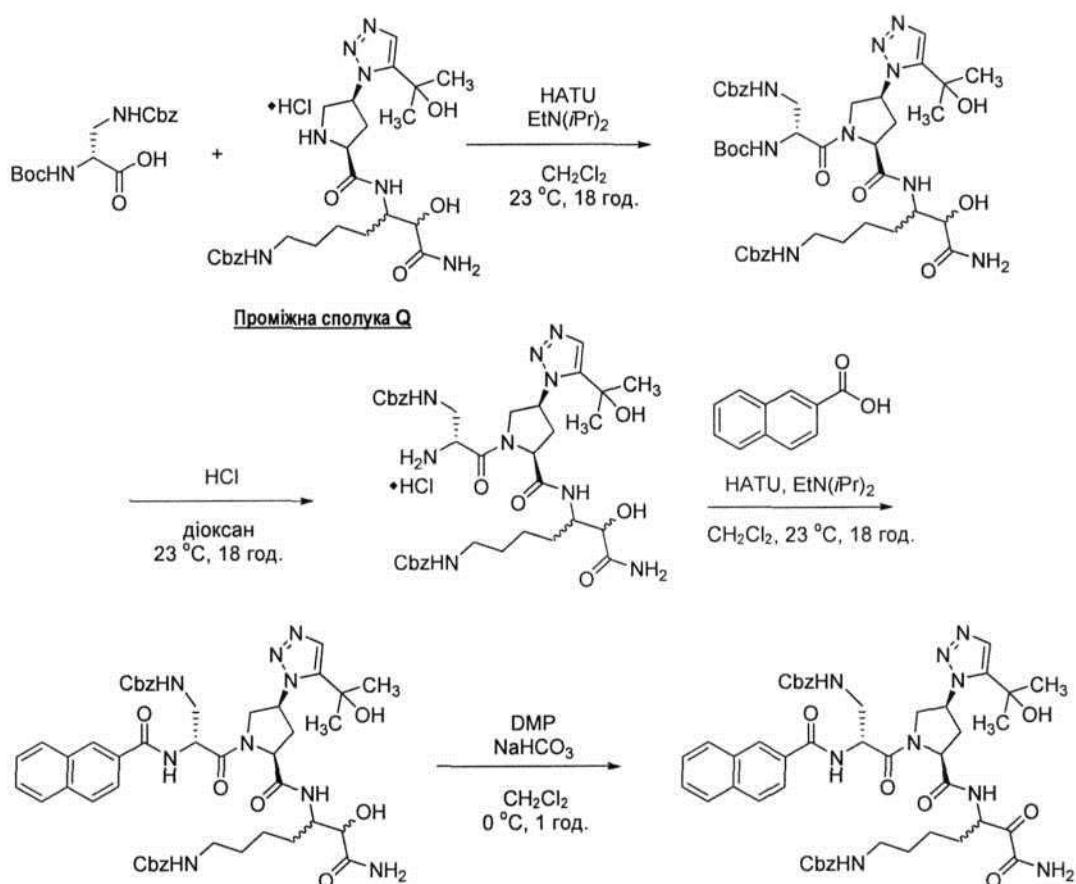
5 Стадія 1: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

В 25 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали 2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутанова кислота (Проміжна сполука V, 150 мг, 0,43 ммоль, 1,0 екв.), бензил (7-аміно-6-гідрокси-5-((2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-оксогептил)карбамату гідрохлорид (Проміжна сполука Q, 243 мг, 0,43 ммоль, 1,0 екв.), HATU (195 мг, 0,51 ммоль, 1,2 екв.) та ДМФ (2 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (300 мкл, 1,71 ммоль, 4 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш завантажували безпосередньо на силікагель (5 г) та чистили з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (40 г), з елюванням від 100:0 до 85:15 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, отримуючи названу сполуку (38 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату

В 10 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S, 4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (22 мг, 0,025 ммоль, 1,0 екв.), ТГФ (200 мкл) та ДМСО (200 мкл). Реакційну суміш обробляли 45 мас. % IBX (31 мг, 0,05 ммоль, 2 екв.) та перемішували при 0 °C протягом 1 год. після чого додавали додаткову порцію IBX (47 мг, 0,075 ммоль, 3 екв.). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. та потім додавали додаткову порцію IBX (78 мг, 0,125 ммоль, 5 екв.), та суміш перемішували при 0 °C протягом 2 год. Додавали кінцеву порцію IBX (78 мг, 0,125 ммоль, 5 екв.), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 год. протягом ночі. Реакційну суміш завантажували в C18 колонку та чистили з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (15 г, C18 колонка), з елюванням від 60:40 до 10:90 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, отримуючи бажану сполуку у вигляді суміші діастереомерів (17 мг). MS(EI⁺)863(M+1)⁺

Приклад 126: Бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат



Стадія 1: Отримання бензил трет-бутил ((2R)-3-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-оксопропан-1,2-дііл)дикарбамату

В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали (R)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту (135 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.), HATU (182 мг, 0,48 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10 хвилин перед тим, як обробляли бензил (7-аміно-6-гідрокси-5-((2S, 4S)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-оксогептил)карбамату гідрохлоридом (Проміжна сполука Q, 227 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.), ДМСО (500 мкл) та EtN(iPr)₂ (280 мкл, 1,6 ммоль, 4 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли водою (10 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 10 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (24 г), з елюванням від 100:0 до 80:20 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (340 мг).

Стадія 2: Отримання бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропанол)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

Розчин бензил трет-бутил ((2R)-3-((2S, 4S)-2-((1-аміно-7-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-гідроксі-1-оксогептан-3-іл)карбамоїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-1-іл)-3-оксопропан-1,2-дііл)дикарбамату (340 мг, 0,4 ммоль, 1,0 екв.) в 1,4-діоксані (4 мл) обробляли 4 М HCl в діоксані (250 мкл, 1,0 ммоль, 2,5 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. протягом ночі. Отриману в результаті суміш концентрували при зниженому тиску та сушили, застосовуючи вакуум, перед тим, як використовували безпосередньо в наступній реакції.

Стадія 3: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропанол)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамату

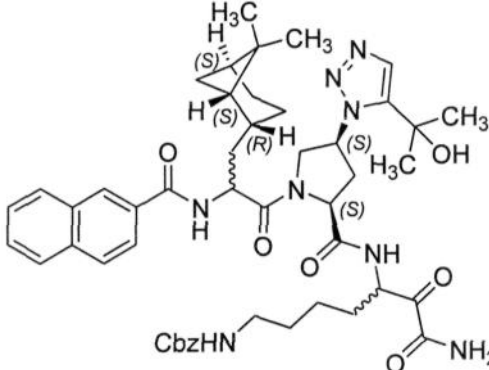
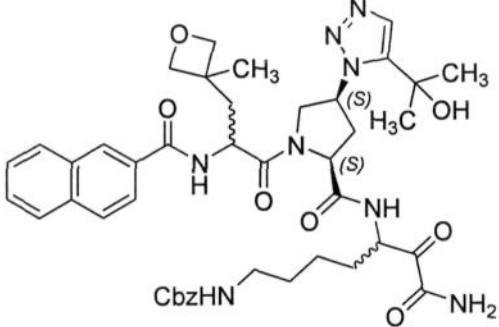
В 100 мл круглодонну колбу, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (7-аміно-5-((2S, 4S)-1-((R)-2-аміно-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (280 мг, 0,36 ммоль, 1,0 екв.), 2-нафтоїну кислоту (62 мг, 0,36 ммоль, 1,0 екв.) НАТУ (163 мг, 0,43 ммоль, 1,2 екв.) та CH₂Cl₂ (5 мл). Реакційну суміш обробляли EtN(iPr)₂ (252 мкл, 1,44 ммоль, 4 екв.) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш гасили водою (10 мл), та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл), та об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії на силікагелі (29 г), з елююванням від 100:0 до 90:10 CH₂Cl₂:MeOH, як градієнтом, давала названу сполуку (480 мг).

Стадія 4: Отримання бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату

В 4 мл ємність зі зразком, оснащену магнітним якорем мішалки, та в атмосфері N₂ додавали бензил (5-((2S, 4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6-гідроксі-7-оксогептил)карбамат (360 мг, 0,36 ммоль, 1,0 екв.), NaHCO₃ (61 мг, 0,72 ммоль, 2 екв.) та CH₂Cl₂ (1,2 мл). Суспензію охолоджували до 0 °C, додавали перйодинан Десса-Мартіна (182 мг, 0,43 ммоль, 1,2 екв.), та суміш перемішували при 0 °C протягом 1 год. Реакцію гасили 10 % водним Na₂S₂O₈ розчином (5 мл) та екстрагували CH₂Cl₂ (3 × 5 мл) з використанням фазово-сепараторного картриджа. Об'єднані органічні шари концентрували при зниженому тиску. Очистка з використанням колоночної хроматографії з оберненою фазою (30 г, C18 колонка), з елююванням від 100:0 до 30:70 H₂O:MeCN+0,1 % HCO₂H, як градієнтом, давала названу сполуку (8 мг). MS (ESI+) 904 (M+1)⁺

Наступні сполуки отримували за способом, аналогічним до Приклада 126, де (R)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту на стадії 1 замінювали на: 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропанову кислоту (Проміжна сполука R, Приклад 127); 3-(адамантан-1-іл)-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)пропанову кислоту (Проміжна сполука S, Приклад 128); 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-((1S, 2S, 5S)-6,6-диметилбіцикло[3,1,1]гептан-2-іл)пропанову кислоту (Проміжна сполука T, Приклад 129); 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-3-(3-метилоксетан-3-іл)пропанову кислоту (Проміжна сполука U, Приклад 130).

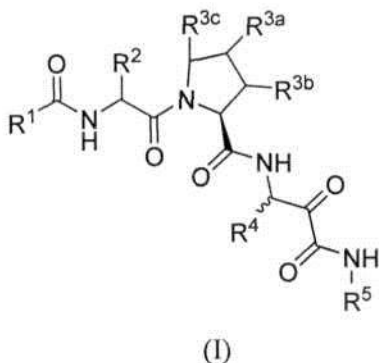
Приклад	Структура	ММ	МС (ESI+)
127	<p>бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	838,40	839 (M+1) ⁺
128		888,45	889 (M+1) ⁺

	бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((3S, 5S, 7S)-адамантан-1-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат		
129	 <p>бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((1S, 2R, 5S)-6,6-диметилбікло[3,1,1]гептан-2-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	876,45	877 (M+1) [⊕]
130	 <p>бензил (5-((2S, 4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(3-метилоксетан-3-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамат</p>	824,39	825 (M+1) [⊕]

Приймаючи до уваги те, що переважні варіанти здійснення представленого розкриття є показаними та описаними в даному документі, кваліфікованому фахівцю в даній галузі буде очевидно, що такі варіанти здійснення надаються тільки як приклад. Чисельні варіації, зміни та заміни зараз будуть здійснюватися кваліфікованим фахівцем в даній галузі, не відступаючи від представленого розкриття. Слід розуміти, що різні альтернативи до варіантів здійснення представленого розкриття, описані в даному документі, можуть бути використані для здійснення на практиці представленого розкриття. Мається на увазі, що наведена нижче формула винаходу визначає обсяг представленого розкриття, та що способи та структури, які входять в межі обсягу даної формули винаходу та їх еквіваленти, таким чином, повинні охоплюватися.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват солі, в якій:

10 R¹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -арилу та

(b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

15 (i) -галогену,

(ii) -CN,

(iii) -C₁₋₆алкілу,

(iv) -C₂₋₆алкенілу,

(v) -C₂₋₆алкінілу,

20 (vi) -C(O)R⁸,

(vii) -CO₂R⁸,

(viii) -CONR⁵R⁶,

(ix) -OH,

(x) -O-C₁₋₆алкілу,

25 (xi) -SH,

(xii) -S(O)_pC₁₋₆алкілу,

(xiii) -S(O)₂NR⁵R⁶,

(xiv) -NO₂,

(xv) -NR⁵R⁶,

30 (xvi) -NHC(O)R⁸,

(xvii) -NHC(O)OR⁸,

(xviii) -NHC(O)NR⁵R⁶, та

(xix) -NHSO₂C₁₋₆алкілу,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (iii), (x), (xii) та (xix) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

R² вибирають з групи, яка складається з:

(a) -C₃₋₈алкілу,

(b) -C₀₋₆алкіл-R⁷, та

40 (c) -(CH₂)₁₋₆-N(R¹³)(R¹³),

де кожна з алкільної групи з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з:

(i) -галогену,

(ii) -C₁₋₄алкілу,

45 (iii) -галогенC₁₋₄алкілу,

(iv) -OH,

(v) -O-C₁₋₄алкілу,

(vi) -SH, та

(vii) -S-C₁₋₄алкілу;

R^{3b} та R^{3c} разом являють собою $-(CH_2)_{2-3}-$ та R^{3a} являє собою H; або

R^{3b} та R^{3c} кожен являє собою H та R^{3a} вибирають з групи, яка складається з:

- (a) -H,
(b) -арилу,



5 (c) ,



та (d)

де HAr являє собою гетероарил та Hcyl являє собою гетероцикліл, причому кожен з арилу з альтернативи (b), HAr та Hcyl є необов'язково заміщеним від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- 10 (i) -галогену,
(ii) -OH,
(iii) $-CR^{10}R^{11}R^{12}$,
(iv) $-(CH_2)_{0-3}-NHSO_2-C_{1-4}$ алкілу, та
(v) $-(CH_2)_{0-3}-SO_2-C_{1-4}$ алкілу;
15 R^4 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) $-C_{1-6}$ алкілу,
(b) -галоген C_{1-6} алкілу,
(c) $-C_{2-6}$ алкенілу,
(d) $-C_{2-6}$ алкінілу,
20 (e) $-C_{1-6}$ алкіл- C_{3-6} циклоалкілу,
(f) $-C_{1-6}$ алкіларилу, причому арил є необов'язково заміщеним нітро або $-N(R^{13})(R^{13})$,
(g) $-C_{1-6}$ алкіл- R^9 , та
(h) -галоген C_{1-6} алкіл- R^9 ;

кожен R^5 та кожен R^6 є незалежно вибраним з групи, яка складається з:

- 25 (a) -H,
(b) $-C_{1-6}$ алкілу,
(c) $-C_{0-6}$ алкіл- C_{3-12} циклоалкілу,
(d) $-C_{0-6}$ алкіл-гетероциклілу,
(e) $-C_{0-6}$ алкіл-гетероарилу, та
30 (f) $-C_{0-6}$ алкіларилу,

де алкільна група з альтернатив (b)-(f) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:

- (i) -галогену,
(ii) $-C(O)C_{1-4}$ алкілу,
35 (iii) $-C(O)OC_{1-4}$ алкілу,
(iv) -OH,
(v) $-OC_{1-4}$ алкілу,
(vi) -SH,
(vii) $-SC_{1-4}$ алкілу,
40 (viii) $-NH_2$,
(ix) $-NH(C_{1-4}$ алкілу), та
(x) $-N(C_{1-4}$ алкілу)(C_{1-4} алкілу); або

R^5 , R^6 та атом азоту, до якого вони є приєднаними, разом утворюють 3-7-членний моноциклічний або 6-11-членний біциклічний гетероцикліл, який необов'язково має додатковий гетероатомний фрагмент, вибраний з $-O-$, $-S(O)_p-$ та $-NR^{13}-$, та де зазначений гетероцикліл є необов'язково заміщеним 1-2 групами, незалежно вибраними з галогену, -галоген C_{1-4} алкілу, -OH, $-O-C_{1-4}$ алкілу, -SH та $-S-C_{1-4}$ алкілу;

R^7 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) $-C_{3-10}$ циклоалкілу, та
50 (b) $-C_{4-10}$ гетероциклілу,

причому кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- (i) $-C_{1-4}$ алкілу,
(ii) -галогену,
55 (iii) -OH,

- (iv) -O-C₁₋₄алкілу,
 (v) -SH, та
 (vi) -S-C₁₋₄алкілу;
 R⁸ вибирають з групи, яка складається з:
- 5 (a) -C₁₋₆алкілу,
 (b) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,
 (c) -C₀₋₆алкілгетероциклілу,
 (d) -C₀₋₆алкілгетероарилу, та
 (e) -C₀₋₆алкіларилу,
- 10 де кожна з алкільної групи з альтернатив (a)-(e) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:
- (i) -галогену,
 (ii) -ОН,
 (iii) -OC₁₋₄алкілу,
 (iv) -SH, та
 (v) -SC₁₋₄алкілу;
 R⁹ вибирають з групи, яка складається з:
- (a) -NH₂,
 (b) -NH-C₁₋₄алкілу,
 20 (c) -N(C₁₋₄алкілу)₂,
 (d) -NH-C(=O)-NH₂,
 (e) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,
 (f) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкілу)₂,
 (g) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,
 25 (h) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,
 (i) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,
 (j) -NH-C(=O)-NH-арилу,
 (k) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,
 (l) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,
 30 (m) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,
 (n) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,
 (o) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу,
 (p) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкіларилу,
 (q) -NH-C(=O)-C₁₋₄алкілу,
 35 (r) -NH-C(=O)-C₃₋₆циклоалкілу,
 (s) -NH-C(=O)-арилу,
 (t) -NH-C(=O)-гетероциклілу,
 (u) -NH-C(=O)-гетероарилу, та
 (v) -NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,
- 40 причому кожна з альтернатив (b)-(v) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
- (i) -C₁₋₄алкілу,
 (ii) -галогену,
 (iii) -ОН,
 45 (iv) -O-C₁₋₄алкілу,
 (v) -SH,
 (vi) -S-C₁₋₄алкілу;
 (vii) -NO₂, та
 (viii) -CN;
- 50 R¹⁰, R¹¹ та R¹² є незалежно вибраними з групи, яка складається з: H, галогену, -ОН та -C₁₋₆алкілу; або
 R¹⁰, R¹¹ та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють C₃₋₁₂циклоалкільну або гетероциклічну групу;
 R¹³ вибирають з групи, яка складається з:
- 55 (a) -H,
 (b) -C₁₋₄алкілу,
 (c) -C(O)-C₁₋₄алкілу,
 (d) -C(O)NH₂,
 (e) -C(O)-NH(C₁₋₄алкілу),
 60 (f) -C(O)-NH(C₃₋₆циклоалкілу),

- (g) $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{алкілу})_2$,
 (h) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, та
 (i) $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкіларилу}$;
 р дорівнює 0, 1 або 2.

5 2. Сполука за пунктом 1, в якій R^1 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) -арилу, та
 (b) -гетероарилу;

де арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- 10 (i) -галогену,
 (ii) $-\text{CN}$,
 (iii) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$,
 (iv) $-\text{CONR}^5\text{R}^6$,
 (v) $-\text{OH}$,

- 15 (vi) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,
 (vii) $-\text{S}(\text{O})_p-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,
 (viii) $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^5\text{R}^6$,
 (ix) $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^8$,
 (x) $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^8$,

- 20 (xi) $-\text{NHSO}_2\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi), (vii) та (xi) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галоген C_{1-4} алкілу, $-\text{COR}^8$, $-\text{CO}_2\text{R}^8$, $-\text{CONR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкілу, $-\text{SH}$ та $-\text{S}-\text{C}_{1-4}$ алкілу.

3. Сполука за пунктом 1 або 2, в якій R^2 вибирають з групи, яка складається з:

- 25 (a) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{R}^7$, та
 (b) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$,

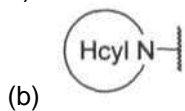
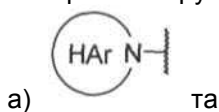
причому алкільна група з альтернативи (a) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з:

- (i) -галогену,
 30 (ii) $-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (iii) -галоген C_{1-4} алкілу,
 (iv) $-\text{OH}$,
 (v) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$,
 (vi) $-\text{SH}$, та
 35 (vii) $-\text{S}-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.

4. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-3, в якій R^2 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{R}^7$, та
 (b) $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$.

5. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-4, в якій R^{3b} та R^{3c} кожен являє собою H , та R^{3a}
 40 вибирають з групи, яка складається з:



де HAr являє собою гетероарил та Hcyl являє собою гетероцикліл, причому кожен з HAr та Hcyl
 45 є необов'язково заміщеним від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

- (i) -галогену,
 (ii) $-\text{OH}$,
 (iii) $-\text{CR}^{10}\text{R}^{11}\text{R}^{12}$,
 (iv) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{NHSO}_2-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$, та
 50 (v) $-(\text{CH}_2)_{0-3}-\text{SO}_2-\text{C}_{1-4}\text{алкілу}$.

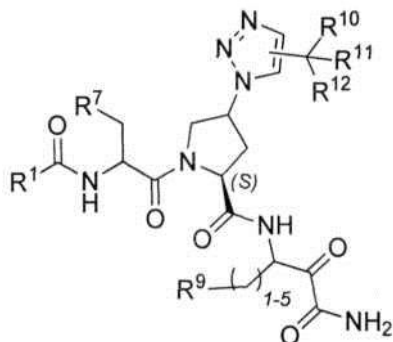
6. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-5, в якій R^4 вибирають з групи, яка складається з:

- (a) $-\text{C}_{1-6}\text{алкілу}$,
 (b) $-\text{C}_{2-6}\text{алкенілу}$,
 (c) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіл}-\text{C}_{3-6}\text{циклоалкілу}$,
 55 (d) $-\text{C}_{1-6}\text{алкіларилу}$, причому арил є необов'язково заміщеним нітро або $-\text{N}(\text{R}^{13})(\text{R}^{13})$, та

(e) -C₁₋₆алкіл-R⁹.

7. Сполука за будь-яким одним з пунктів 1-6, в якій R⁴ являє собою -C₁₋₆алкіл-R⁹.

8. Сполука за пунктом 1, яка має формулу (Ia):



5 , (Ia)

або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват солі, в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -арилу та

10 (b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

(ii) -CN,

15 (iii) -C₁₋₆алкілу,

(iv) -C₂₋₆алкенілу,

(v) -C₂₋₆алкінілу,

(vi) -C(O)R⁸,

(vii) -CO₂R⁸,

20 (viii) -CONR⁵R⁶,

(ix) -OH,

(x) -O-C₁₋₆алкілу,

(xi) -SH,

(xii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу,

25 (xiii) -S(O)₂NR⁵R⁶,

(xiv) -NO₂,

(xv) -NR⁵R⁶,

(xvi) -NHC(O)R⁸,

(xvii) -NHC(O)OR⁸,

30 (xviii) -NHC(O)NR⁵R⁶, та

(xix) -NHSO₂C₁₋₆алкілу,

де кожна з алкільної групи з альтернатив (iii), (x), (xii) та (xix) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

35 кожен R⁵ та кожен R⁶ є незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(a) -H,

(b) -C₁₋₆алкілу,

(c) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,

(d) -C₀₋₆алкілгетероциклілу,

40 (e) -C₀₋₆алкілгетероарилу, та

(f) -C₀₋₆алкіларилу,

причому кожна з алкільних груп з альтернатив (b)-(f) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:

(i) -галогену,

45 (ii) -C(O)C₁₋₄алкілу,

(iii) -C(O)OC₁₋₄алкілу,

(iv) -OH,

(v) -OC₁₋₄алкілу,

(vi) -SH,

- (vii) -SC₁₋₄алкілу,
 (viii) -NH₂,
 (ix) -NH(C₁₋₄алкілу), та
 (x) -N(C₁₋₄алкіл)(C₁₋₄алкілу); або
- 5 R⁵, R⁶ та атом азоту, до якого вони є приєднаними, разом утворюють 3-7-членний моноциклічний або 6-11-членний біциклічний гетероциклі, який необов'язково має додатковий гетероатомний фрагмент, вибраний з -O-, -S(O)_p- та -NR¹³-, та де зазначений гетероциклі є необов'язково заміщеним 1-2 групами незалежно вибраними з галогену, галогенC₁₋₄алкілу, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;
- 10 R⁷ вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -C₃₋₁₀циклоалкілу, та
 (b) -C₄₋₁₀гетероциклілу,
 причому кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
- 15 (i) -C₁₋₄алкілу,
 (ii) -галогену,
 (iii) -OH,
 (iv) -O-C₁₋₄алкілу,
 (v) -SH, та
- 20 (vi) -S-C₁₋₄алкілу;
 R⁸ вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -C₁₋₆алкілу,
 (b) -C₀₋₆алкіл-C₃₋₁₂циклоалкілу,
 (c) -C₀₋₆алкілгетероциклілу,
 25 (d) -C₀₋₆алкілгетероарилу, та
 (e) -C₀₋₆алкіларилу,
 де алкільна група з альтернатив (a)-(e) є необов'язково заміщеним від 1 до 3 групами, незалежно вибраними з:
- (i) -галогену,
 30 (ii) -OH,
 (iii) -OC₁₋₄алкілу,
 (iv) -SH, та
 (v) -SC₁₋₄алкілу;
 R⁹ вибирають з групи, яка складається з:
- 35 (a) -NH₂,
 (b) -NH-C₁₋₄алкілу,
 (c) -N(C₁₋₄алкілу)₂,
 (d) -NH-C(=O)-NH₂,
 (e) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,
 40 (f) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкіл)₂,
 (g) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,
 (h) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,
 (i) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,
 (j) -NH-C(=O)-NH-арилу,
 45 (k) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,
 (l) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,
 (m) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,
 (n) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,
 (o) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу,
 50 (p) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкіларилу,
 (q) -NH-C(=O)-C₁₋₄алкілу,
 (r) -NH-C(=O)-C₃₋₆циклоалкілу,
 (s) -NH-C(=O)-арилу,
 (t) -NH-C(=O)-гетероциклілу,
 55 (u) -NH-C(=O)-гетероарилу, та
 (v) -NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,
 причому кожна з альтернатив (b)-(v) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
- (i) -C₁₋₄алкілу,
 60 (ii) -галогену,

- (iii) -OH,
 (iv) -O-C₁₋₄алкілу,
 (v) -SH,
 (vi) -S-C₁₋₄алкілу;
 5 (vii) -NO₂, та
 (viii) -CN;
 R¹⁰, R¹¹ та R¹² є незалежно вибраними з групи, яка складається з: H, галогену, -OH та -C₁₋₆алкілу; або
 R¹⁰, R¹¹ та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють C₃₋₁₂циклоалкілну
 10 або гетероциклічну групу;
 R¹³ вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -H,
 (b) -C₁₋₄алкілу,
 (c) -C(O)-C₁₋₄алкілу,
 15 (d) -C(O)NH₂,
 (e) -C(O)-NH(C₁₋₄алкілу),
 (f) -C(O)-NH(C₃₋₆циклоалкілу),
 (g) -C(O)-N(C₁₋₄алкілу)₂,
 (h) -C(O)O-C₁₋₄алкілу, та
 20 (i) -C(O)O-C₁₋₄алкіларилу; та
 р дорівнює 0, 1 або 2.
 9. Сполука за пунктом 8, в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -арилу, та
 (b) -гетероарилу;
 25 причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
 (i) -галогену,
 (ii) -CN,
 (iii) -C(O)R⁸,
 30 (iv) -CONR⁵R⁶,
 (v) -OH,
 (vi) -O-C₁₋₆алкілу,
 (vii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу,
 (viii) -S(O)₂NR⁵R⁶,
 35 (ix) -NHC(O)R⁸,
 (x) -NHC(O)OR⁸, та
 (xi) -NHSO₂C₁₋₆алкілу,
 де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi), (vii) та (xi) є необов'язково заміщеною від 1 до 5
 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -
 40 NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;
 R⁷ являє собою -C₃₋₁₀циклоалкіл;
 R⁹ вибирають з групи, яка складається з:
 (a) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,
 (b) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкілу)₂,
 45 (c) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,
 (d) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,
 (e) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,
 (f) -NH-C(=O)-NH-арилу,
 (g) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,
 50 (h) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,
 (i) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,
 (j) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,
 (k) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу, та
 (l) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкіларилу,
 55 причому кожна з альтернатив (a)-(l) є необов'язково заміщеним від 1 до 3 замісниками,
 незалежно вибраними з групи, яка складається з:
 (i) -C₁₋₄алкілу,
 (ii) -галогену,
 (iii) -OH,
 60 (iv) -O-C₁₋₄алкілу,

(v) -SH, та

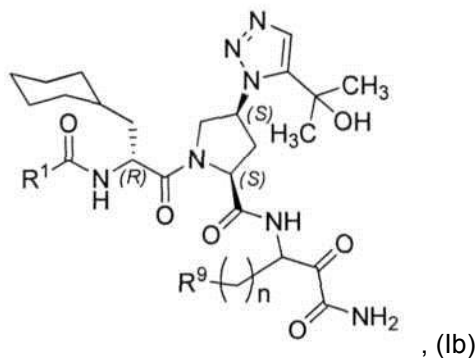
(vi) -S-C₁₋₄алкілу;

R¹⁰ та R¹¹кожен являє собою C₁₋₄алкіл, або

R¹⁰, R¹¹ та атом вуглецю, до якого вони є приєднаними, разом утворюють C₃₋₆циклоалкіл або 4-6-членний гетероциклі, та

R¹² являє собою -OH.

10. Сполука за пунктом 1, яка має формулу (Ib):



або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват солі, в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -арилу та

(b) -гетероарилу;

причому арил та гетероарил з альтернатив (a) та (b) кожен необов'язково є заміщеним від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -галогену,

(ii) -CN,

(iii) -C(O)R⁸,

(iv) -CONR⁵R⁶,

(v) -OH,

(vi) -O-C₁₋₆алкілу,

(vii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу,

(viii) -S(O)₂NR⁵R⁶,

(ix) -NHC(O)R⁸,

(x) -NHC(O)OR⁸,

(xi) -NHSO₂C₁₋₆алкілу, та

(xii) C₁₋₄алкілу;

де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi), (vii) та (xi) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -OH, -O-C₁₋₄алкілу, -SH та -S-C₁₋₄алкілу;

R⁹ вибирають з групи, яка складається з:

(a) -NH-C(=O)-NH-C₁₋₄алкілу,

(b) -NH-C(=O)-N(C₁₋₄алкілу)₂,

(c) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкенілу,

(d) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₅алкінілу,

(e) -NH-C(=O)-NH-C₃₋₆циклоалкілу,

(f) -NH-C(=O)-NH-арилу,

(g) -NH-C(=O)-NH-гетероциклілу,

(h) -NH-C(=O)-NH-гетероарилу,

(i) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₁₋₄алкілу,

(j) -NH-C(=O)-NH-SO₂-C₃₋₆циклоалкілу,

(k) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкілу, та

(l) -NH-C(=O)-O-C₁₋₄алкіларилу,

причому кожна з альтернатив (a)-(l) є необов'язково заміщеною від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:

(i) -C₁₋₄алкілу,

(ii) -галогену,

(iii) -OH,

(iv) -O-C₁₋₄алкілу,

- (v) -SH, та
(vi) -S-C₁₋₄алкілу; та
п дорівнює від 1 до 5.
11. Сполука за пунктом 10, в якій п дорівнює 4.
- 5 12. Сполука за пунктом 10 або 11, в якій R¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісниками, незалежно вибраними з групи, яка складається з:
- (i) -галогену,
(ii) -CN,
(iii) -C(O)R⁸,
10 (iv) -CONR⁵R⁶,
(v) -OH,
(vi) O-C₁₋₆алкілу,
(vii) -S(O)_p-C₁₋₆алкілу, та
(viii) -S(O)₂NR⁵R⁶;
- 15 де кожна з алкільної групи з альтернатив (vi) та (vii) є необов'язково заміщеною від 1 до 5 замісниками, незалежно вибраними з -галогену, -галогенC₁₋₄алкілу, -COR⁸, -CO₂R⁸, -CONH₂, -OH та -O-C₁₋₄алкілу.
13. Сполука за пунктом 10 або 11, в якій R¹ являє собою нафтил.
14. Сполука за пунктом 10 або 11, в якій R¹ вибирають з групи, яка складається з:
- 20 (a) 5- або 6-членного моноциклічного гетероарильного кільця, яке містить гетероатом, вибраний з N, O та S, та необов'язково 1, 2 або 3 додаткових атомів N; та
(b) 8-, 9- або 10-членного конденсованого біциклічного гетероарильного кільця, яке містить гетероатом, вибраний з N, O та S, та необов'язково 1, 2 або 3 додаткових атомів N; причому
кожна з альтернатив (a) та (b) є необов'язково заміщеною на групу, вибрану з: OH та C₁₋₄алкілу.
- 25 15. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи, яка складається з:
- (2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
метил-(3-((S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)піролідін-2-карбоксамідо)-4-метил-2-оксопентаноїл)гліцинату;
- 30 (2S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-((2-метоксіетил)аміно)-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-фенілпіролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксопентан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
- 35 (2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-2-гідрокси-1-оксогептан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
- 40 (2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-4-метил-1,2-діоксогексан-3-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4R)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-3,4-діоксо-1-фенілбутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-циклобутил-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(піперидин-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
- 45 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-ізобутилууреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
- 50 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-циклогексилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-1,2-діоксо-7-(3-(піридин-4-іл)уреїдо)гептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
- 55 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-етилуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;
(2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-аміно-7-(3-(1-метил-1H-піразол-3-іл)уреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідін-2-карбоксаміду;

- [illegible]

- [illegible]

[illegible]

- [illegible]

- [illegible]

- (2S,4S)-N-(1-аміно-7-(3-циклопропілуреїдо)-1,2-діоксогептан-3-іл)-1-((R)-3-циклогексил-2-(4-((2-метоксietил)сульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;
- 5 (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-нітрофеніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(1-(4-ацетамідофеніл)-4-аміно-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;
- (2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-N-(4-аміно-1-(4-(3-циклогексилуреїдо)феніл)-3,4-діоксобутан-2-іл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксаміду;
- 10 бензил-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-циклогексилпропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-4-аміно-3,4-діоксобутил)карбамату;
- бензил-(7-аміно-5-((3S)-2-((R)-3-циклогексил-2-(4-(метилсульфоніл)бензамідо)пропаноїл)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксамідо)-6,7-діоксогептил)карбамату;
- 15 бензил-(5-((2S,4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-4-((1S,4R)-біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)бутаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;
- бензил-(5-((2S,4S)-1-((R)-2-(2-нафтамідо)-3-(((бензилокси)карбоніл)аміно)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;
- 20 бензил-(5-((2S,4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;
- бензил-(5-((2S,4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((3S,5S,7S)-адамантан-1-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;
- 25 бензил-(5-((2S,4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-((1S,2S,5S)-6,6-диметилбіцикло[3.1.1]гептан-2-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату; та
- 30 бензил-(5-((2S,4S)-1-(2-(2-нафтамідо)-3-(3-метилоксетан-3-іл)пропаноїл)-4-(5-(2-гідроксипропан-2-іл)-1H-1,2,3-триазол-1-іл)піролідин-2-карбоксамідо)-7-аміно-6,7-діоксогептил)карбамату;
- або її фармацевтично прийнятна сіль, сольват або сольват солі.
16. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким одним з пунктів 1-15 та фармацевтично прийнятний носій.
- 35 17. Спосіб попередження або лікування захворювання очей, вибраного з сухої AMD, вологої AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або сольвату солі, або
- 40 фармацевтичної композиції за пунктом 16.
18. Спосіб попередження захворювання очей за пунктом 17, де спосіб попередження є вибраний з затримки виникнення захворювання та зменшення ризику розвитку захворювання очей, причому захворювання очей є вибраним з сухої AMD, вологої AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів.
- 45 19. Спосіб лікування захворювання очей за пунктом 17, де спосіб є вибраним з контролю, полегшення та уповільнення прогресування, причому захворювання є вибраним з сухої AMD, вологої AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів.
- 50 20. Спосіб за будь-яким одним з пунктів 17-19, в якому захворювання являє собою географічну атрофію.
21. Спосіб лікування стану у ссавця шляхом інгібування активності протеази HTRA1 в оці, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки відповідно до пунктів 1-15 або її фармацевтично прийнятної солі, сольвату або сольвату солі,
- 55 або фармацевтичної композиції за пунктом 16; де стан є вибраним з сухої AMD, вологої AMD, географічної атрофії, діабетичної ретинопатії, ретинопатії недоношених, поліпоїдної хоріоїдальної васкулопатії та дегенерації клітин сітківки або фоторецепторів.

